

Предложения по совершенствованию законодательства в области регулирования CAR-T технологий

В настоящее время активно развивается применение высокотехнологичных лекарственных препаратов, основанных на CAR-T технологии. CAR-T терапия представляет собой разновидность клеточной терапии, метод лечения онкологических и других заболеваний, основанный на введении пациенту собственных или донорских иммунных клеток крови¹. Появление данной терапии вселяет большие надежды медицинскому сообществу и пациентам в деле борьбы с онкологическими заболеваниями, такими как лейкоз, лимфома, множественная миелома. CAR-T терапия одновременно рассматривается как клеточная, иммунная и генная терапия. Её относят к клеточной терапии, поскольку пациенту вводится не лекарственное вещество, а собственные или донорские измененные клетки; к генной терапии — вследствие того, что проводится генетическая модификация лимфоцитов для борьбы с заболеванием; к иммунной терапии — учитывается, что сами клетки иммунной системы пациента борются против раковых клеток.

Технология CAR-T редактирования существует уже несколько десятков лет, но переломным для развития данных технологий стал 2017 год. Именно

¹ Прим.: Особенность данной технологии заключается в извлечении Т-лимфоцитов из организма, их модификации и обратном введении пациенту. После модификации Т-лимфоциты способны распознавать, атаковать и разрушать раковые клетки.

тогда FDA (U.S. Food and Drug Administration — управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) выдало разрешение нескольким препаратам на основе генного редактирования. В настоящее время неопределенность статуса препаратов CAR-T терапии вызывает значительные проблемы, связанные с правовым регулированием их оборота и применения.

Согласно информации, представленной на информационном ресурсе Gene Therapy Trials Worldwide², сегодня на различных стадиях разработки находятся 3180 генотерапевтических лекарственных препаратов (к которым относятся и препараты CAR-T терапии). **Постановление Правительства Российской Федерации от 22.04.2019 № 479 «Об утверждении Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2027 годы»** (в 2022 году Указом Президента Российской Федерации действие данной программы продлено до 2030 года) является нормативным подтверждением стремления государства к развитию рассматриваемой сферы. Новые открытия и достижения в области передовой терапии стимулируют соответствующие изменения в релевантных нормативных актах.

Правовые основы регулирования обращения генотерапевтических лекарственных препаратов на глобальном и региональном уровне

Система источников правового регулирования обращения лекарственных препаратов передовой терапии (в том числе генотерапевтических лекарственных препаратов CAR-T) представлена актами глобального, регионального и национального регулирования.

На глобальном уровне правовые основы разработаны в рамках таких международных организаций как: **Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Всемирная организация интеллектуальной**

² URL: <https://a873679.fmphost.com/fmi/webd/GTCT> (дата обращения 10 августа 2023 года)

собственности (ВОИС), Всемирная торговая организация (ВТО), Специализированное учреждение Организации Объединённых Наций по вопросам образования, науки и культуры (ЮНЕСКО). Так, в рамках ВОЗ в 2003 году было принято решение об учреждении Комиссии по правам интеллектуальной собственности, инновациям и общественному здравоохранению (СІРІН) для проведения анализа взаимосвязей между правом интеллектуальной собственности, инновациями и здравоохранением. В апреле 2006 г. Комиссия опубликовала свой отчет, содержащий 60 рекомендаций по содействию инновациям и повышению доступности лекарственных средств. После опубликования рекомендаций СІРІН государства-члены ВОЗ разработали Глобальную стратегию и план действий в области общественного здравоохранения, инноваций и интеллектуальной собственности (ИС). Принятие Стратегии стало итогом многолетних обсуждений и может считаться крупным шагом вперед в выработке глобального консенсуса по поводу практических мер, касающихся взаимосвязи здравоохранения, инноваций и ИС, документ подтверждает и расширяет мандат организации по вопросам взаимосвязи здравоохранения и ИС.

В контексте работы ВОИС принята Программа «Глобальные задачи». Её магистральной целью является повышение уровня осведомленности и понимания сложных взаимоотношений системы глобального здравоохранения и вопросов доступа к медицинским технологиям и инновациям, передачи технологии и торговли. Интеллектуальная собственность выступает эффективным инструментом удовлетворения потребностей в области глобального здравоохранения и указанная Программа способствует этому³.

Значение здравоохранения признается правилами многосторонней торговой системы с 1947 г. Статья XX(b) Генерального соглашения по тарифам и торговле (ГАТТ), подписанного в 1947 г. и впоследствии

³ URL: https://www.wipo.int/policy/ru/global_health/ (дата обращения 10 августа 2023 года)

включенного в состав ГАТТ 1994 г., предусматривает исключение, в соответствии с которым правительства вправе принимать меры ограничения торговли в случаях, когда это необходимо для защиты жизни и здоровья населения их стран. Право на принятие мер, связанных с защитой здоровья, предусмотрено и иными соответствующими соглашениями **ВТО**, включая Соглашение ТРИПС. Важным моментом в работе ВТО является поиск баланса между охраной интеллектуальных прав, обеспечивающей стимулы к НИОКР, с одной стороны, и учетом возможных последствий такой охраны для здравоохранения, и в особенности ее влиянием на цены, - с другой.

К ключевым документам **ЮНЕСКО** в рассматриваемой сфере относятся следующие:

- Всеобщая декларация ЮНЕСКО о геноме человека и о правах человека 1997 г.,
- Международная декларация ЮНЕСКО о генетических данных человека 2003 г.,
- Всеобщая декларация ЮНЕСКО о биоэтике и правах человека 2005 г.,
- Резолюции 2001/39 и 2003/232 Экономического и Социального Совета ООН о генетической конфиденциальности и недискриминации от 26.07.2001 и от 22.07.2003, и др.

Следует подчеркнуть, что глобальное регулирование в рассматриваемой области характеризуется доминированием актов т. н. «мягкого права», носящих рекомендательный характер. Это значит, что государства, присоединившиеся к обозначенным актам, не связаны жесткими обязательствами по имплементации их положений в национальное законодательство. Вместе с тем, обозначенные выше документы рассматриваются скорее как стратегии по совершенствованию правового регулирования в области трансляционных исследований на уровне отдельных государств. При этом компетентные органы на национальном уровне свободны в выборе форм реализации стратегических установок международных документов. Впрочем, юридические механизмы понуждения

к воплощению в жизнь положений указанных актов в настоящее время отсутствуют.

Также необходимо отметить, что в рамках международного права затрагиваются лишь косвенные аспекты правового регулирования в рассматриваемой области (охрана интеллектуальных прав, торговые аспекты и т. д.). Более конкретное регулирование действует на уровне интеграционных объединений.

Так, в Европейском союзе разработка лекарственных препаратов для передовой терапии — ЛППТ (advanced therapy medicinal products, ATMPs), к которым относят ГТЛП (gene therapy medicinal products, GTMPs), регулируется *Директивой Европейского Парламента и Совета Европейского Союза 2001/83/ЕС от 6 ноября 2001 г. о Кодексе Сообщества о лекарственных средствах для использования человеком*. Также в 2001 году было принято *Руководство по качеству, доклиническим и клиническим аспектам лекарственных препаратов для переноса генов (СРМР/ВВР/3088/99)*⁴. Следует отметить, что данный документ распространяется не только на ГТЛП, но и на генетически модифицированные клетки и ДНК-вакцины для профилактики инфекционных заболеваний.

Особую нормативно-правовую базу ЕС в рассматриваемой области составляет *Регламент № 1394/2007 по лекарственным препаратам для передовой терапии*⁵ (advanced therapy medicinal products, ATMPs). Разработанный Регламент № 1394/2007 вместе с *Директивой 2009/120 ЕС*⁶ устанавливают основные требования к лекарственным препаратам для

⁴ Note for guidance on the quality, preclinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products (СРМР/ВВР/3088/99). EMA; 2001. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-quality-preclinical-clinicalaspects-gene-transfer-medicinal-products_en.pdf

⁵ 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. <https://eur-lex.europa.eu/legalcontent/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394&from=EN>

⁶ Commission directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32009L0120>

передовой терапии и их регистрации. Данный документ регламентирует четыре различных типа продуктов, в том числе и лекарственные препараты для генотерапии (Gene therapy medicinal products, GTMPs). Лекарственные средства современной терапии подлежат централизованной оценке Комитета по передовой терапии (Committee for Advanced Therapies, CAT) Европейского агентства по лекарственным средствам, в соответствии с которой одно разрешение действительно для всех стран ЕС. Документ предусматривает различные варианты регулирования для перевода лекарственных средств современной терапии от клинических испытаний до регистрации на рынке, и выбранный путь регулирования будет зависеть от характеристик продукта и целевой группы пациентов.

Со временем появилась новая информация, были разработаны новые технологии и методы исследования, был накоплен опыт регистрации и применения ГТЛП, что потребовало пересмотра данного документа. В связи с этим Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) пересмотрело руководство и утвердило в 2018 г. новую **редакцию Руководства EMA по качеству, доклиническим и клиническим аспектам лекарственных средств генотерапии**⁷. В пересмотренном руководстве были учтены правовые и технические требования, изложенные в Регламенте № 1394/2007 по лекарственным препаратам для передовой терапии и Директиве 2009/120/ЕС. Необходимо отметить, что данный документ не применяется к вирусным векторным вакцинам и к лекарственным препаратам, содержащим генетически модифицированные клетки (аллогенные или аутологичные соматические клетки, модифицируемые *ex vivo* или *in vitro* с помощью генотерапевтического вектора перед введением их человеку). Тем не менее, принципы, изложенные в рассматриваемом документе, применяются к векторам, используемым для модификации таких клеток.

⁷ Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products (EMA/CAT/80183/2014). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-aspects-gene-therapymedicinal-products_en.pdf

Обновленный вариант руководства содержит указания по разработке и производству более широкого перечня последовательностей нуклеиновых кислот, включая подходы к редактированию генов, вирусных и невирусных векторов⁸.

Пересмотренное Руководство ЕМА также содержит раздел, затрагивающий различные аспекты оценки качества и производства генотерапевтических лекарственных препаратов. Вместе с тем, он содержит такие формулировки, которые позволяют охарактеризовать как можно более широкий спектр векторов доставки, включая новые вирусные векторы, невирусные и бактериальные векторы. Разделы, посвященные доклиническим исследованиям, содержат положения о проведении исследований по обоснованию пути испытания и схемы введения лекарственного препарата, а также рекомендации по подбору моделей *in vitro* и *in vivo*, позволяющих оценить потенциальную эффективность генотерапевтических лекарственных препаратов. Положения, касающиеся клинических испытаний, включают рекомендации по изучению не только самого лекарственного препарата передовой терапии, но и трансгенного продукта. Стоит подчеркнуть, что в обновленной версии Руководства содержатся требования к проведению исследований эффективности и безопасности, подробно описаны вопросы, касающиеся конечных точек клинической безопасности, а также требования к фармаконадзору.

В Европейском Союзе созданы специализированные институциональные структуры, выполняющие роль регулятора в сфере обращения лекарственных препаратов, в том числе и генотерапевтических. Такой структурой является *Комитет по лекарственным средствам для человека (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)*⁹.

⁸ См.: Астапова О.В., Берчатова А.А. ГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ: АСПЕКТЫ ДОКЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ // Безопасность и риск фармакотерапии. 2023. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/genoterapevticheskie-preparaty-aspekty-doklinicheskogo-izucheniya-bezopasnosti> (дата обращения 10 августа 2023 года).

⁹ URL: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp> (дата обращения 10 августа 2023 года)

Регламент № 1394/2007 также инициировал создание *Комитета по передовой терапии (Committee for Advanced Therapies, CAT)*, в состав которого входят 22 эксперта, специализирующихся в сфере генной терапии. Основная функция САТ заключена в рассмотрении заявок на регистрацию соответствующих лекарственных препаратов. Необходимо отметить, что решение Комитета не является решающим, оно должно быть одобрено в том числе и СНМР.

На уровне Европейского Союза также принята Директива Европейского парламента и Совета ЕС от 31 марта 2004 г. № 2004/23/ЕС об установлении стандартов качества и безопасности донации, заготовки, тестирования, консервации, хранения и распространения человеческих тканей и клеток. Данная Директива четко определяет клетки (ткани), на которые распространяется ее действие. К ним относятся: любые ткани и клетки, включая гемопоэтические клетки периферической крови, стволовые клетки пуповинной крови и костного мозга, репродуктивные клетки, фетальные ткани, а также эмбриональные и соматические стволовые клетки. При этом Директивой не охватываются клетки и ткани, которые являются аутологичными трансплантатами в ходе одной и той же хирургической операции: кровь и ее компоненты (они регулируются Директивой Европейского парламента и Совета ЕС № 2002/98/ЕС, устанавливающей стандарты качества и безопасности для сбора, тестирования, обработки, хранения и реализации крови человека и ее компонентов), органы или части органов, когда их функция соответствует функции цельного органа. При этом государства-члены вправе самостоятельно определять возможность использования отдельных типов клеток, в частности эмбриональных.

Также в рамках развития релевантного законодательства на уровне ЕС стоит отметить Директиву Европейского парламента и Совета № 98/44/ЕС от 06 июля 1998 г. о правовой защите биотехнологических изобретений. Согласно пункту 1 ст. 5 «человеческое тело на различных стадиях его формирования и развития так же, как и открытие одного из его элементов не

могут являться патентоспособными изобретениями». Пункт 2 ст. 5 допускает исключение: «Элемент, изолированный от человеческого тела или иным образом произведенный с помощью технического процесса... может представлять собой патентоспособное изобретение, даже если структура этого элемента идентична структуре природного элемента». При этом в Директиве указано, что «такое исключение не затрагивает изобретений в терапевтических или диагностических целях, которые применяются к человеческому эмбриону и полезны для него» (п. 42 преамбулы).

Необходимо отметить, что Директива как источник права Европейского Союза представляет собой акт гармонизации и является обязательной для всех государств-членов лишь в части целей, которые необходимо достичь. Государства-члены самостоятельно определяют правовую форму достижения целей, изложенных в директиве, имплементируют её положения в национальное законодательство.

Регулирование обращения ГТЛП в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС) осуществляется в соответствии с **Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»**, в котором ГТЛП определяется как «биологический лекарственный препарат, содержащий активное вещество, содержащее рекомбинантную нуклеиновую кислоту или состоящее из нее, используемую или вводимую человеку с целью регулирования, восстановления, замены, добавления или удаления генетической последовательности; терапевтический, профилактический или диагностический эффекты которого напрямую обусловлены последовательностью рекомбинантной нуклеиновой кислоты, которую он содержит, или с продуктом генетической экспрессии этой последовательности»¹⁰. В соответствии с данным документом ГТЛП подразделяют на препараты, содержащие последовательность

¹⁰ URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01511969/cncd_21112016_78 (дата обращения 10 августа 2023 года)

рекомбинантных нуклеиновых кислот или генетически модифицированный микроорганизм или вирус, и ГТЛП, содержащие генетически модифицированные клетки. Также в рамках ЕАЭС введено более широкое понятие высокотехнологичного лекарственного препарата, которое включает в себя и методы CAR-T терапии.

Правовые основы регулирования обращения генотерапевтических лекарственных препаратов на национальном уровне (зарубежный опыт)

Австралия. Если попытаться проследить генезис развития нормативного регулирования применения клеточной терапии (в том числе CAR-T), то можно с уверенностью утверждать, что первый нормативный акт в рассматриваемой сфере был принят в 1989 году. Речь идет о Законе о терапевтических средствах 1989 года, в который в 1991 году были внесены изменения относительно генетически модифицированных терапевтических товаров (включая клинические испытания). Следующий шаг был сделан в 2000 году - в это время был принят ранее упомянутый Закон Австралии о генных технологиях, содержащий план регулирования ГМО и определяющий генную технологию как любой метод модификации генов или другого генетического материала. В 2017 году Управление по контролю за изделиями медицинского назначения объявила о начале реформы, которая ужесточает правила проведения иммунотерапии с помощью CAR-T технологий. В 2019 году Управление регулятора генных технологий проводит мониторинг применения Положения о генных технологиях 2001 года для того, чтобы уточнить правовой статус организмов, созданных с использованием технологий NBTs, в этом же году вступают в силу поправки к Положениям о генных технологиях 2001 года, которые ослабляют ограничения на проведение генной терапии.

В 2020 году в Австралии Управление по контролю за изделиями медицинского назначения впервые одобрило применение первой терапии

CAR-T — Kymriah для использования у детей и молодых людей в возрасте до 25 лет в целях лечения острого лимфобластного лейкоза. В настоящее время такая терапия доступна только в трех лечебных центрах Австралии, включая Королевскую больницу принца Альфреда в Сиднее, Онкологический центр Питера Маккаллума и Королевскую детскую больницу в Мельбурне. Оплата лечения производится в частном порядке, само лечение оценивается примерно в 598 000 долларов только за терапию.

Легализуя генную терапию, австралийский законодатель в значительной степени упростил и ускорил получение разрешений на проведение исследований в рассматриваемой области и переход к клиническим испытаниям с участием пациентов. Соответствующие поправки были приняты в 2019 году. Предусматривается, что применение генной терапии (в том числе CAR-T) должно быть одобрено Управлением по контролю за изделиями медицинского назначения, которое осуществляет мониторинг клинических испытаний всех лекарственных препаратов. При осуществлении мониторинга Управление руководствуется положениями Закона Австралии о генных технологиях 2000 года, включающий Положение о генных технологиях 2001 года, согласно которому вводится лицензирование деятельности по внедрению генетически модифицированных организмов в организм человека, а также проведению генной терапии. Проведение клинических испытаний генотерапевтических препаратов может быть одобрено двумя способами — через уведомление о проведении клинических испытаний или через освобождение от клинических испытаний. В соответствии с уведомительной схемой Комитет по этике исследований в отношении человека должен сначала рассмотреть клиническое испытание, а затем уведомить о его проведении Управление по контролю за изделиями медицинского назначения. Схема освобождения от клинических испытаний предполагает, что Управление по контролю за изделиями медицинского назначения непосредственно рассматривает клиническое испытание, которое не может быть продолжено до тех пор, пока не будет получено одобрение.

Такая схема обычно используется для клинических испытаний новых технологий и новых концепций лечения. Применяется она и в отношении клеточной терапии CAR-T.

Безусловно, клеточная терапия CAR-T имеет высокое коммерческое значение в Австралии, что предполагает неизбежное возникновение патентных споров. Хотя австралийская судебная практика по патентным спорам в отношении клеточной терапии CAR-T еще не сформировалась, ей проложена дорога со стороны судебных органов США. В 2017 году компания Juno Therapeutics и эксклюзивный лицензиат патента США 7 446 190 (№ 190) подали в суд на Kite Pharma (компанию Gilead) в Окружной суд США (Центральный округ Калифорнии), утверждая, что терапия «Yescarta» компании Gilead нарушает патент № 190. В 2019 году присяжные согласились с доводами истца, установив, что компания Gilead умышленно нарушила патент № 190, и присудили компенсацию в размере 752 миллионов долларов США, состоящую из авансового платежа в размере 585 миллионов долларов и 27,6% роялти от доходов Yescarta. Судья Филип Гутьеррес в Окружном суде в 2020 году увеличил эту сумму до 1,2 миллиарда долларов США, включая более 389 миллионов долларов в качестве т. н. «увеличенного ущерба». Компания Gilead подала апелляционную жалобу на это решение в Апелляционный суд США по федеральному округу, утверждая, что патент № 190 не удовлетворяет требованиям в отношении письменного описания. В конце концов, в январе 2022 года полный состав Апелляционного суда США по федеральному округу отклонил ходатайство истца о повторном слушании дела.

Несмотря на то, что в судах Австралии не слушалось ни одного дела, связанного с применением клеточной терапии CAR-T, очевидно, что такие споры в будущем неизбежны. В настоящее время в Австралии одобрены три метода клеточной терапии CAR-T: упомянутая ранее «Kymriah» (от компании Novartis), «Tecartus» (от компании Gilead, одобрена 21 июля 2021 года).

Республика Корея. Собственный опыт правового регулирования применения клеточной терапии CAR-T имеет и Республика Корея. Министерство безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств Южной Кореи (англ. Ministry of Food and Drug Safety) одобрило применение 15 методов клеточной терапии и три метода генной терапии. Для того, чтобы зарубежные клеточные продукты и генотерапевтические препараты, используемые в США и Европейском Союзе, вышли на рынок Республики Корея, прошло несколько лет. В большинстве случаев, разработчики пытаются сначала реализовать препараты в США или ЕС, учитывая размеры рынков, механизм ценообразования и эффективно функционирующую систему правового регулирования. Лидерами отрасли являются малые и средние биотехнологические компании. Вместе с тем, все более крупные национальные фармацевтические компании, такие как Chong Kun Dang Co. и Samsung Biologics Co., выходят на этот новый рынок в поисках возможностей для участия в сделках M&A, совместных НИОКР и лицензирования. Компании Reyon Pharmaceutical Co., SK Bioscience Co., GC Cell Co., Daewoong Pharmaceutical Co., Lotte Biologics Co. и MEDIPOST Co. вышли на рынок контрактной разработки и производства клеточной и генной терапии. Кроме того, ожидается, что система массового производства будет запущена в период с 2023 по 2025 год.

В августе 2019 года Правительство Южной Кореи приняло Закон о безопасности и поддержке передовой регенеративной медицины и передовых биологических продуктов, который вступил в силу в августе 2020 года. До принятия указанного акта клеточная и генная терапия рассматривались как обычные биофармацевтические препараты. Передовая регенеративная медицина относится к лечению, а передовые биологические продукты можно разделить на клеточную терапию, генную терапию, продукты тканевой инженерии и передовые биологические комбинированные продукты. Рассматриваемый Закон направлен на (i) подготовку системы управления безопасностью передовых биофармацевтических препаратов, в которой

подробно изложены протоколы и стандарты безопасности, (ii) планирование разработки нормативно-правовой базы и системы долгосрочного наблюдения, и (iii) определение деталей ускоренных и условных процедуры утверждения.

В соответствии рассматриваемым Законом Комитет по обзору политики передовой регенеративной медицины и передовых биологических продуктов:

а) формулирует генеральные планы, своего рода дорожную карту политики НИОКР и соответствующие планы действий, которые обычно публикуются ежегодно, и

б) отвечает за вопросы, касающиеся классификации передовых регенеративных лекарств, одобрение клинических исследований, проведение долгосрочных наблюдений, назначение учреждений по внедрению передовых регенеративных лекарств, которые проводят клинические испытания, и передовых учреждений по обработке клеток регенеративной медицины. В январе 2021 года Комитет сформулировал «Первый пятилетний план передовой регенеративной медицины и передовых биологических продуктов (2021–2025 годы)».

Клинические исследования передовой регенеративной медицины — это законный путь, который предоставляет пациентам доступ к жизненно важным передовым регенеративным лекарствам для некоммерческих целей. Клинические исследования при этом должны быть предварительно одобрены комитетом, который рассматривает клинические исследования с высоким, умеренным и низким риском.

Клинические исследования высокого риска должны пройти дополнительную процедуру утверждения Министерством безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств после оценки комитетом. Комитет требует, чтобы доноры клеток прошли тестирование на соответствие установленным требованиям. Клинические исследования могут проводиться с учетом двухлетней государственной субсидии, при этом клинические исследования с высоким риском предполагают получение такой субсидии до

0,7 млн долларов США в год, со средним риском - на 0,4 млн долларов США в год, с низким уровнем риска - на 0,2 млн долларов США в год.

Передовые биологические продукты могут быть:

(i) одобрены «под условием» -это означает, что решение временно основано на суррогатных конечных результатах фазы 2 с условием, что результаты подтверждающих клинических испытаний (фаза 3) должны быть представлены позже;

(ii) подвергнуты «приоритетному скринингу», который может ускорить процесс оценки;

(iii) подвергнуты «индивидуальной экспертизе», в рамках которой предварительно рассматриваются документы, переданные заранее в соответствии с графиком разработчиков. При этом не требуется, чтобы целые пакеты документов были заполнены сразу на заключительном этапе подачи. Комитет по пересмотру политики передовой регенеративной медицины и передовых биологических продуктов составляет и управляет списком соответствия требованиям, который включает передовые биофармацевтические препараты для лечения безальтернативных серьезных заболеваний, редких, опасных для жизни заболеваний и высокоинфекционных заболеваний. В настоящее время изучается нормативное регулирование, связывающее клинические исследования с коммерческими клиническими испытаниями и, в конце концов, с этапом утверждения. Пациенты, которым в рамках курса лечения прописывают передовые биологические продукты, содержащие органы или клетки животных, а также лица, кому назначена генная терапия (в том числе CAR-T терапия), и те, кому назначена терапия стволовыми клетками, должны находиться под наблюдением в течение 30, 15 и 5 лет соответственно.

Министерство безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств опубликовало и обновило Руководящие принципы для передовых биологических продуктов 2005 года. Данные Руководящие принципы как документ не имеют обязательной юридической силы, но отражают позицию

Министерства по этим вопросам. Документ включает в себя рекомендации по доклиническим оценкам, дизайну и анализу клинических испытаний для условного одобрения, стандартам оценки для конкретных продуктов, приемлемости доноров для продуктов клеточной терапии, надлежащей производственной практике (GMP) и последующему наблюдению пациентов. Министерство безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств имеет тенденцию следовать по стопам аналогичных структур других зарубежных государств (в частности, FDA и Международного совета по гармонизации (ICH), публикуя или пересматривая свои собственные версии руководств с задержкой не менее года или нескольких лет, рассматривая версии FDA или ICH в качестве примеров. Однако в августе 2022 года Министерство опубликовало первое в мире Руководство по оценке качества продуктов генной терапии на основе мРНК в Корее.

Министерство безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств и Корейский институт безопасности лекарственных средств и управления рисками осуществляют совместную деятельность по регламентации системы последующего наблюдения. В ноябре 2021 года они запустили онлайн-платформу, на которой врачи имеют лицензию на работу с препаратами генной и клеточной терапии, а пациенты могут информировать друг друга и отслеживать весь процесс лечения.

Еще одна проблема, связанная с клеточной и генной терапией (в том числе CAR-T), включает разрешение терапевтического использования исследуемых препаратов, которые не прошли клинические испытания или процессы утверждения в Южной Корее. Использование исследуемых препаратов разрешается только в терапевтических целях при следующих условиях: (i) они проходят процесс клинического одобрения их национальными органами, (ii) на рынке нет утвержденных альтернативных методов лечения для конкретного показания, и (iii) он используется для лечения тяжелых заболеваний. Ожидается, что новые положения вступят в силу к декабрю 2023 года. Наконец, Комитету по стратегии глобальной

политики в области пищевых продуктов и лекарств будет поручено разработать системы поддержки экспорта, предоставив сравнительный анализ основных зарубежных правил и превентивное решение торговых конфликтов.

Великобритания. Великобритания является одним из признанных мировых лидеров в области клеточной и генной терапии. В 2018 году Национальная служба здравоохранения в Англии стала первым государственным регулятором в сфере охраны здоровья в Европе, который сделал доступным клеточную терапию CAR-T, заключив соглашения о сотрудничестве с двумя производителями препаратов клеточной и генной терапии, что само по себе является важным шагом в эволюции лечения онкологических заболеваний. В сентябре 2019 года Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи в Великобритании (англ. National Institute for Health and Care Excellence, сокр. NICE) рекомендовал для одобрения Национальной службой здравоохранения новую генную терапию для лечения редкого наследственного расстройства зрения. В январе 2021 года Институт рекомендовал применение еще одной CAR-T-терапии для людей с редким типом неходжкинской лимфомы, а также для лечения мышечной атрофии позвоночника.

Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии представляет собой юрисдикцию, в которой разрешено применение клеточной и генной терапии. При этом для проведения клинических испытаний необходима лицензия, выдаваемая Агентством по регулированию лекарственных средств и товаров медицинского назначения (англ. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, сокр. MHRA), а также осуществление надзора со стороны Управления по исследованиям тканей человека (англ. Human Tissue Authority, сокр. HTA) и Управления по исследованиям в области здравоохранения (англ. Health Research Authority, сокр. HRA).

Генная терапия представляет собой экспериментальный метод, в рамках которого используются гены, позволяющие врачам осуществлять лечение или предотвращать возникновения заболевания путем введения генотерапевтического препарата в организм пациента вместо использования лекарств или хирургического вмешательства. Применение такой терапии предполагает: (1) замену мутировавшего гена, вызывающего заболевание, здоровой копией гена; (2) инактивация или «выключение» мутировавшего гена, который функционирует неправильно; (3) введение в организм нового гена для борьбы с заболеванием. Одним из видов генной терапии является терапия стволовыми клетками, при которой собственные стволовые клетки пациента используются для восстановления функционирования органов или тканей.

Агентство по регулированию лекарственных средств и товаров медицинского назначения осуществляет регулирование в отношении лекарственных препаратов и медицинских устройств, легализуя генную терапию и проводя оценку заявок на получение разрешения на клинические испытания генотерапевтических препаратов. Управление по исследованиям тканей человека, учрежденное в соответствии с Законом о тканях человека 2004 г. , осуществляет контроль и надзор за безопасным и этичным использованием тканей и органов человека в исследовательских целях. Управление предоставляет лицензии лечебным учреждениям, деятельность которых связана с извлечением, тестированием, обработкой, хранением и распространением тканей или клеток, которые будут применяться для лечения пациентов. В компетенцию Управления по исследованиям в области здравоохранения входит утверждение этических требований к проведению клинических испытаний стволовых клеток и других препаратов регенеративной медицины по согласованию с Консультативным комитетом по генной терапии (англ. Gene Therapy Advisory Committee, сокр. GTAC).

В настоящее время на счету исследователей из Великобритании следующие достижения в области генной терапии:

А) Исследования в сфере борьбы с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Исследователи-клиницисты Университетского колледжа Лондона, Имперского колледжа Лондона, Кембриджского и Оксфордского университетов осуществляли лечение пациента с помощью терапии стволовыми клетками, что привело к ремиссии ВИЧ, а также лимфомы Ходжкина ;

Б) Исследования в сфере борьбы с муковисцидозом . Клиницисты использовали генную терапию для улучшения функции легких у пациентов с муковисцидозом.

В) Исследования в области применения клеток донорской крови. Врачи больницы Грейт-Ормонд-Стрит в Великобритании использовали генотерапевтический препарат TALEN для редактирования генов в клетках донорской крови, чтобы отключить ген, который иммунная система использует для распознавания «чужих» клеток. Применение указанного препарата позволило пациенту получить донорские клетки крови, которые не атаковали здоровые клетки пациента.

Г) Исследования в сфере лечения мышечных дистрофий . Группа исследователей из Лондона и Парижа в сотрудничестве с компанией Venitec Biopharma завершила в 2017 году доклинические исследования по лечению нервно-мышечного заболевания, называемого окулофарингеальной мышечной дистрофией , с помощью РНК-интерференции, особого типа генной терапии.

Д) Исследования в области борьбы с гемофилией. В 2017 году начались клинические испытания генотерапевтического препарата для лечения гемофилии - заболевания свертывания крови .

Е) Исследования в сфере борьбы с онкологическими заболеваниями. В настоящее время завершены клинические испытания генной терапии для лечения различных типов рака, включая рак головы и шеи, печени, яичников, предстательной железы, молочной железы, шейки матки, меланому.

Клинические испытания препаратов клеточной CAR-T-терапии завершены для лечения лейкемии и меланомы .

Что касается регуляторики, то с 1992 года в Великобритании принимаются нормативные акты, затрагивающие те или иные аспекты клеточной или генной терапии. Именно в 1992 году Комитет по этике генной терапии (Комитет Клотье) выпустил рекомендации по ограничению применения генной терапии лишь в отношении опасных для жизни заболеваний. В этом же году был учрежден упомянутый выше Консультативный комитет по генной терапии, который оценивает этическую приемлемость предложений по использованию генотерапевтических препаратов.

В 2004 году был принят Закон о тканях человека, который учредил Управление по исследованию тканей человека. Указанным Законом регулируются правоотношения в сфере проведения исследований в области органов и тканей человека для целей трансплантации. В том же году выпущено Руководство по проведению клинических испытаний лекарственных средств, которое установило нормативно-правовую базу для клинических исследований генной терапии. В 2019 году Агентство по регулированию лекарственных средств и товаров медицинского назначения выпустило Руководство в отношении существенных поправок к правилам проведения клинических испытаний лекарственных препаратов в случае если Великобритания выйдет из Европейского Союза.

Национальная служба здравоохранения Великобритании разработала долгосрочный план, который содержит намерение британского регулятора утвердить свою позицию в качестве лидера в использовании клеточной и генной терапии, включая принятия обязательства по предложению вариантов персонализированной терапии, в том числе терапии CAR-T, чтобы обеспечить адаптированную медицинскую помощь людям. Национальная служба здравоохранения также признает важность участия в дискуссиях с

производителями препаратов генной и клеточной терапии, чтобы преодолеть проблемы доступа к такого рода лекарственным препаратам .

Выход Великобритании из Европейского Союза предоставил государству шанс укрепить свою позицию мирового лидера в области клеточной и генной терапии. Brexit способствовал появлению в Великобритании гибкого механизма для ускорения лицензирования лекарственных препаратов с помощью инновационных способов лицензирования и обеспечения доступа, вдобавок возникает необходимость воспользоваться дополнительными возможностями для обеспечения ускоренного доступа к клеточной и генной терапии, а также инвестирования в ранние клинические исследования и разработки.

Безусловно, потенциал Великобритании в рассматриваемой сфере, впечатляет. Тем не менее, государство не может позволить себе довольствоваться имеющимся статусом — оно должно продолжать оставаться ведущим центром для передовой терапии.

Клеточная и генная терапия имеют ряд уникальных характеристик, которые отличают их от традиционных методов лечения, что, в свою очередь, создает ряд регуляторных проблем в части оказания медицинских услуг. К такого рода проблемам, связанным с активным внедрением клеточной и генной терапии в клиническую практику, можно назвать:

1. Особые требования к производству. Процедура разработки и производства генотерапевтических препаратов достаточно сложна и предполагает наличие цепочек поставок и процесс администрирования лечения;

2. Высокая стоимость. Применение клеточной и генной терапии, как правило, имеет длительный позитивный эффект, причем речь чаще всего идет об однократном введении препарата. Вместе с тем генотерапевтические препараты являются дорогостоящими из-за затрат на первоначальную разработку и производство, хотя никто из клиницистов не может гарантировать их стопроцентную пользу для пациента.

3. Планирование применения и отсутствие гарантий эффективности. Управление применением клеточной и генной терапии требует значительных инвестиций в инфраструктуру, поскольку введение генотерапевтического препарата или препарата клеточной терапии должно производиться на специальных участках с привлечением специально обученных медицинских работников.

4. Отсутствие инфраструктуры для обмена и сохранения данных, в том числе реестров. Необходимо обеспечить доступность данных о применении передовой терапии для обмена опытом, проверки соблюдения требований о долгосрочной эффективности препаратов и их безопасности.

5. Невозможность заблаговременного обмена информацией. Обмен информацией от производителей препаратов с Национальной службой здравоохранения должен будет происходить заранее, чтобы регулятор смог подготовиться к разработке препарата и обеспечить решение потенциальных проблем.

Агентство по регулированию лекарственных средств и товаров медицинского назначения осознало производственные проблемы, связанные с препаратами клеточной и генной терапии, и провело работы по изучению механизмов регулирования в отношении передовых препаратов, изготавливаемых в местах оказания медицинской помощи. Такие препараты, как правило, имеют короткий срок хранения и разрабатываются для конкретного пациента — именно поэтому они производятся и применяются в самом лечебном учреждении .

Для препаратов с коротким сроком хранения, изготавливаемых в лечебном учреждении, Агентство предлагает создать контрольную площадку — специальное помещение, которое будет обозначено при проведении клинического испытания или подаче заявки на получение лицензии. В рамках такой контрольной площадки будет осуществляться надзор за всеми аспектами производства передовых препаратов. Реализация планов Великобритании по созданию внутреннего производственного сектора могла

бы опираться на опыт организации контрольных площадок в целях разрешения масштабных производственных проблем, связанных с внедрением клеточной и генной терапии, включая те препараты, срок годности которых не является коротким.

Препараты CAR-T-терапии характеризуются особенно сложным процессом их производства, предполагающим разработку персонализированного лекарственного средства на основании извлеченных лейкоцитов пациента. Для того, чтобы обеспечить масштабное применение CAR-T-терапии, необходимо расширять возможности специализированных медицинских центров (лечебных учреждений), что позволит удовлетворить возросший спрос на проведение афереза. После того, как в результате афереза были получены клетки пациента, следует череда сложных логистических цепочек поставок, связанных с транспортировкой клеток пациента на контрольную площадку, осуществлением генно-инженерной деятельности по модификации клеток, транспортировкой готового генотерапевтического препарата обратно в лечебное учреждение и обеспечением его надлежащего хранения перед тем, как ввести препарат в организм пациента.

Вслед за обзором, проведенным в 2016 году, Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи определил, что его процедура оценки эффективности клеточной и генной терапии в целом соответствует заявленным целям, за исключением неопределенности результата применения передовой терапии, в отношении которой был рекомендован управляемый доступ и инновационные методы оплаты и распределения рисков, чтобы облегчить своевременный доступ пациентов к такого рода терапии. Такой подход привел к успешному внедрению нескольких передовых методов лечения: в частности, учреждение Фонда препаратов против рака (англ. Cancer Drugs Fund, сокр. CDF) обеспечило управляемый доступ к препаратам клеточной CAR-T-терапии; учреждение Фонда инновационных лекарственных средств (англ. Innovative Medicines Fund, сокр. IMF) предоставило возможность для применения указанных

методов лечения за пределами онкологии. Кроме того, доступность системы Оценки высокоспециализированных технологий (англ. Highly Specialised Technologies Evaluation, сокр. HSTE) позволила применять генную терапию для лечения спинальной мышечной атрофии и наследственной потери зрения, а с 2022 года — метахроматической лейкодистрофии . Вместе с тем, необходимо отметить, что такие гибкие возможности не подходят для методов лечения, которые не соответствуют требованиям управляемого доступа и системы Оценки высокоспециализированных технологий, что, безусловно, создаст проблемы в будущем, когда на рынок будет выведено множество препаратов клеточной и генной терапии. Следует учитывать, что на данном этапе позитивные и долгосрочные последствия применения клеточной и генной терапии разработчиками и клиницистами не гарантируются, что создает для регулятора проблемы в части объективной оценки экономической эффективности таких препаратов. Для проведения масштабных клинических испытаний с привлечением большого количества испытуемых не всегда хватает пациентов, а давность собранных данных затрудняет определение продолжительности положительного эффекта. Прямое сравнение с контрольной группой также может быть затруднительно, если не ожидается спонтанного улучшения у участвующих пациентов, а рандомизация группы плацебо противоречит требованиям этики, так как это может поставить под сомнение объективность клинической оценки лечения и добавить неопределенности в отношении клинической пользы препаратов. В результате производителям передовых методов лечения становится все труднее обеспечить доказательства эффективности препаратов генной и клеточной терапии.

В рамках упомянутого обзора Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи предложил продемонстрировать большую гибкость там, где существует значительная клиническая неопределенность эффективности, и ввести модификатор, который учитывает тяжесть состояния, заменив т. н. «модификатор прекращения

жизни». Несмотря на то, что данный подход в целом поддерживается представителями научного сообщества, остается целый ряд упущенных возможностей:

1. Действие нового модификатора тяжести состояния может привести к тому, что пациенты, у которых есть несколько доступных вариантов лечения, могут быть лишены доступа к клеточной или генной терапии, который ранее был доступен с учетом модификатора прекращения жизни. Однако другие методы лечения, которые ранее не соответствовали критериям модификатора прекращения жизни, теперь могут получить преимущества от нового модификатора тяжести состояния в зависимости от заболевания.

2. Никаких изменений в ставке дисконтирования для эталонного случая не было принято, несмотря на то, что Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи заявил, что есть явные основания для изменения размера дисконта, что будет особенно проблематично для методов лечения, которые, как ожидается, будут иметь длительный позитивный эффект.

3. Новые способы оценки эффективности клеточной и генной терапии были исключены, в то время как изменения критериев приемлемости в рамках программы Health Science Technology Education (HSTE) приведут к тому, что некоторые условия/сферы исследования, ранее учитывавшиеся в программе Health Science Trust (HST), больше не будут соответствовать требованиям для рассмотрения в рамках указанной программы.

В то время как сам Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи стремится разрешать отдельные проблемы, обсуждаемые в текущем обзоре методов и процедур, обзор практически не затрагивает обеспечение внедрения необходимых изменений, которые улучшат доступ пациентов к препаратам клеточной и генной терапии в будущем.

Хотя обзор методов Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи привел к повышению гибкости

работы Управления по исследованиям тканей человека, существуют особые потребности в отношении клеточной и генной терапии, которые остаются неудовлетворенными. С другой стороны, учрежденный Фонд инновационных лекарственных средств в своей работе продолжает деятельность Фонда препаратов против рака, совершенствуя доступ к перспективным лекарственным препаратам, в применении которых пациенты нуждаются в особенности. Национальная служба здравоохранения Великобритании предложила Фонду инновационных лекарственных средств функционировать как фонд управляемого доступа к лекарствам против неонкологических заболеваний и расширить перечень принципов работы Фонда препаратов против рака. Следование такому предложению приведет к тому, что гибкие возможности, доступные для некоторых видов клеточной и генной терапии (в первую очередь, CAR-T для больных онкологическими заболеваниями) будут распространены и на другие виды передовой терапии, при этом Фонд будет ориентироваться на наиболее перспективные лекарственные препараты, в отношении которых, вместе с тем, сохраняется значительная неопределенность в части их клинической пользы (эффективности).

Несмотря на учреждение Фонда инновационных лекарственных средств, представители производственного сектора выразили обеспокоенность по поводу отдельных предложений — в первую очередь, решения в значительной степени в работе Фонда воспроизводить модель функционирования Фонда препаратов против рака. В рамках Фонда инновационных лекарственных средств созданы механизмы финансового контроля для распределения любых перерасходов между производителями генотерапевтических препаратов, чтобы пациенты не получали отказ в финансировании применения той или иной передовой терапии.

Что касается особенностей применения терапии CAR-T, то Национальная служба здравоохранения Великобритании первоначально учредила Национальную клиническую комиссию CAR-T, чтобы определить на начальном этапе приоритет пациентов для лечения заболевания и

поддерживать поставщиков соответствующих препаратов для увеличения их производственного потенциала. В дополнение к критерию тяжести заболевания и клиническим характеристикам пациента Комиссия учитывала потребности пациентов, имеющиеся финансовые возможности и географический доступ, чтобы обеспечить доступность терапии CAR-T по всей стране .

В Шотландии Служба по применению терапии CAR-T в Университетской больнице королевы Елизаветы в Глазго организует собрание национальной междисциплинарной группы, на заседаниях которой рассматриваются все случаи лечения пациентов, для которых возможно применение терапии CAR-T в связи с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой высокой степени злокачественности .

Поскольку клеточная и генная терапия становятся более доступными и внедряются на более ранних этапах лечения, воспроизведение модели работы Национальной клинической комиссии может оказаться финансово неустойчивым, и, вероятно, будет необходимо изменить национальные подходы к принятию решений. Важно, чтобы работа Национальной клинической комиссии по выявлению и установлению приоритетов пациентов систематически проводилась на местном уровне, а согласованные критерии отбора пациентов устанавливались на национальном уровне для обеспечения равного доступа к передовой терапии. Также необходимо обеспечить подготовку и обучение медицинских работников для осуществления отбора пациентов для применения и использования клеточной и генной терапии.

Одной из важнейших проблем, влияющих на развитие правового регулирования применения клеточной и генной терапии (в том числе CAR-T-терапии), является неопределенность данных о реальной эффективности передовых лекарственных препаратов. Эта проблема существует на всех этапах внедрения препаратов клеточной и генной терапии: от возмещения расходов до мониторинга состояния пациентов. Необходимы реальные

объективные данные о работе клеточной и генной терапии для проверки эффективности, которую мы можем наблюдать в рамках проведения клинических испытаний, а также для обеспечения непрерывного обучения и совершенствования клинической практики, маршрутов движения пациентов и формы оказания услуг. Было высказано предположение, что реальный мировой опыт использования некоторых препаратов клинической и генной терапии отличается от данных клинических испытаний, и хотя меньшему количеству пациентов требуется госпитализация в лечебные учреждения, чем изначально предполагалось, это компенсируется тем, что пациенты остаются в больнице дольше, чем ожидалось. Следовательно, понимание различий между реальной мировой практикой и клиническими испытаниями имеет практическое значение для планирования пропускной способности и доступа к передовой терапии .

Для британского регулятора (Национальной службы здравоохранения) важно обеспечивать развитие соответствующей инфраструктуры сбора данных и отчетности, чтобы фиксировать необходимые меры, принятие которых нужно пациенту, информировать о постоянном совершенствовании клинической практики и обеспечивать возмещение стоимости клеточной и генной терапии с высоким уровнем неопределенности последствий применения. Существующие источники данных, такие как Blueteq , необходимо будет использовать более эффективно, в то время как регистры заболеваний должны быть расширены, чтобы охватить больше пациентов в целях накопления долгосрочных данных об эффективности и безопасности лекарственных препаратов клеточной и генной терапии. В будущем сбор данных о пациентах и долгосрочных результатах также будет иметь решающее значение для обсуждения альтернативных подходов к возмещению расходов.

Производители клеточных и генотерапевтических препаратов также должны принимать все необходимые меры для формирования позитивной информации о клеточной и генной терапии, обмениваясь данными в рамках

электронных систем, чтобы поддерживать раннее обнаружение рисков, формировать отчеты о неблагоприятных событиях и осуществлять мониторинг конкретных продуктов. Работа в этой области Национальной службы здравоохранения Великобритании уже ведется, и регулятор признал, что наличие высококачественных клинических регистров необходимо для поддержки сбора реальных данных об итогах лечения пациентов. Сбор информации предполагает включение данных о нераковых заболеваниях, где набор сведений Системой данных о противоопухолевой химиотерапии (англ. Systemic Anti-Cancer Therapy, сокр. SACT) помогает обосновывать принятие клинических решений и отслеживать результаты применения терапии. Вместе с тем, необходимо отметить, что качество обработки информации с использованием регистров выше. Поскольку крупномасштабное своевременное создание или преобразование реестров применительно к различным видам терапии затруднительно осуществить в краткосрочной перспективе, регулятор сосредоточился на разработке процессов, определяющих те методы лечения, которые в скором времени должны быть запущены, поэтому нуждаются в сборе реальных фактических данных, чтобы оценить соответствующую цифровую инфраструктуру и обеспечить ее своевременную оптимизацию.

Сотрудничество и партнерство между сотрудниками Национальной службы здравоохранения Великобритании, поставщиками и представителями производства рассматриваются как ключ к успешному утверждению и предоставлению медицинских услуг в сфере клеточной и генной терапии, что способствует скорейшему и быстрому прогрессу. Эффективный обмен информацией позволил Национальной службе здравоохранения оперативно разработать спецификации услуг в рассматриваемой области, способствовал эффективным коммерческим переговорам между производителями, заказчиками и регулирующими органами.

Необходимо отметить, что, поскольку количество препаратов клеточной и генной терапии будет неуклонно расти, в скором времени потребуется усовершенствование регулирования в части заблаговременного обмена релевантной информацией с регулирующими органами. Это будет иметь решающее значение для планирования и реализации любых необходимых реконфигураций услуг, а также для облегчения процедуры одобрения применения того или иного вида передовой терапии и возмещения расходов.

Правовые основы регулирования обращения генотерапевтических лекарственных препаратов в Российской Федерации

В Российской Федерации правовые основы обращения лекарственных препаратов передовой терапии (в том числе генотерапевтических лекарственных препаратов) содержатся в ***Федеральном законе от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»***, который включает определение биологических лекарственных препаратов, подклассом которых являются ГТЛП (дополнение введено 01.07.2015 Федеральным законом от 22.12.2014 № 429-ФЗ): *«лекарственные препараты, фармацевтическая субстанция которых является рекомбинантной нуклеиновой кислотой или включает в себя рекомбинантную нуклеиновую кислоту, позволяющую осуществлять регулирование, репарацию, замену, добавление или удаление генетической последовательности»*. Ещё один нормативный акт, значимый в данном контексте - ***Федеральный закон Российской Федерации от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах»***, отражающий принципы разработки продуктов, содержащих культивированные соматические клетки человека, в том числе с внесённой генетической модификацией. Получается, что регистрация лекарственных препаратов в Российской Федерации предполагает их разделение на генотерапевтические лекарственные препараты и биомедицинские клеточные продукты. Отличия заложены в видах и последовательности этапов

экспертизы. Тем не менее, необходимо отметить, что руководства, разработанные национальным законодателем, не содержат рекомендаций по изучению ГТЛП и, следовательно, не способны быть ориентиром для разработки программы доклинических и клинических исследований¹¹.

Проблемы правового регулирования и рекомендации российскому законодателю

Несмотря на то, что на глобальном, региональном и национальном уровнях предприняты довольно успешные шаги по разработке соответствующего нормативного регулирования в сфере обращения лекарственных препаратов передовой терапии, по-прежнему остаются проблемы, препятствующие развитию комплексной регуляторики обозначенной области общественных отношений. К таким проблемам можно отнести следующие:

1. Отнесение CAR-T терапии к генной терапии и сложности в идентификации правового статуса.

Решением проблемы неопределенности правового статуса отдельных видов лекарственных препаратов передовой терапии может стать имплементация норм Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 года № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» в части, посвященной высокотехнологичным лекарственным препаратам, в российское законодательство (в первую очередь, Федеральный закон от 12.04.10 №61-ФЗ (ред. от 02.08.19) «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями), а также дальнейшее совершенствование правового регулирования в области персонализированной медицины. Проект

¹¹ См. об этом: Астапова О.В., Берчатова А.А. ГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ: АСПЕКТЫ ДОКЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ // Безопасность и риск фармакотерапии. 2023. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/genoterapevticheskie-preparaty-aspekty-doklinicheskogo-izucheniya-bezopasnosti> (дата обращения 10 августа 2023 года).

Федерального закона (доработанный текст) «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств» в части приведения в соответствие с правом Евразийского экономического союза, регулирующим обращение лекарственных средств для медицинского применения» (подготовлен Минздравом России, ID проекта 02/04/04-20/00101492) (не внесен в ГД ФС РФ, текст по состоянию на 05.06.2022) хоть и предусмотрел введение терминологии, разработанной на уровне ЕАЭС, в национальное законодательство, вместе с тем в полной мере не отразил такую терминологию содержательно. Если в определении высокотехнологичных лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС подчеркивается персонализированный характер такого препарата, то в российском законодательстве этот содержательный аспект не обозначен.

2. Обеспечение получения биологического материала для разработки и производства высокотехнологического лекарственного препарата.

Заготовка биологического материала для разработки и производства высокотехнологичных лекарственных препаратов фактически не урегулирована современными нормативными актами.

Технически процедуры получения биологического материала совпадают с лечебно-диагностическими процедурами (например, забором периферической крови или забором костного мозга). Но, с одной стороны, назначение инвазивных процедур должно быть обосновано их необходимостью для лечения пациента, с другой проведение этих процедур может быть невозможно в силу ограничений в регламентирующих работу отделений трансфузиологии и трансплантации костного мозга.

Необходимо ввести термин «получение биологического материала» и разработать нормативные акты, регулирующие все этапы обращения биологического материала: отбор пациента, получение информированного

согласия, процедуры забора и передачи биологического материала разработчиками и производителям ВТЛП.

3. Отсутствие правовых механизмов изготовления и применения незарегистрированных высокотехнологических лекарственных препаратов, изготавливаемых на нестандартизированной (нерутинной) основе в стационаре для конкретного пациента.

В данном случае требуется достичь определенности в решении таких ключевых вопросов, как: необходимость проведения доклинических исследований в таких случаях; необходимость изготовления и применения такого препарата в одной и той же медицинской организации или обеспечение возможности создания, в первую очередь, безопасного, качественного и эффективного продукта; уточнение формы соблюдения требований надлежащей производственной практики при изготовлении таких препаратов.

4. Отсутствие (недостаточное количество) необходимых специалистов. Следует уделить внимание подготовке междисциплинарных специалистов, а также математиков, кибернетиков, программистов младшего медицинского персонала, психологов и других специалистов. Особенность заключается в том, что такие специалисты должны получать профессию на стыке различных областей знаний - медицина и кибернетика, биоинформатика и др. Подготовка специалистов, имеющих соответствующий уровень знаний, умений и навыков, в том числе, обученных использовать специальное оборудование, имеет огромное значение. Соответственно, особые требования должны предъявляться к образовательным стандартам и программам.

Образовательные программы должны отражать междисциплинарные связи. Для подготовки специалистов в рассматриваемой области это имеет первоочередное значение. Зачастую для таких специалистов необходимо знание генетики, основ молекулярной фармакологии, биологии, клеточных

технологий и других дисциплин. Традиционные программы подготовки, как правило, таких возможностей не предусматривают. Соответствующие образовательные стандарты на сегодняшний день не разработаны.

В данной ситуации необходима оперативная разработка новых учебных стандартов, соответствующих им учебных планов и программ дисциплин, изменение системы управления и контроля образовательных процессов для достижения большей эффективности и прозрачности предоставления образования на всех его уровнях. Кроме того, стоит рассмотреть необходимость перехода к применению передовых технологий в сфере образования, упростить процедуры и сократить время внедрения новых образовательных стандартов, изменения учебных планов.

5. Недостаточное применение инновационных форм предпринимательской деятельности и других форм, способствующих эффективному внедрению результатов исследований в производство. Необходима оптимизация партнерского взаимодействия, в том числе в сетевом формате, создание и развитие кластерных структур, а также создание инновационных комплексов в регионах, в муниципальных образованиях, на обособленных территориях (территорий с высоким научно-технологическим потенциалом, с разработкой и закреплением их особого статуса); участие в программах международного и межрегионального сотрудничества в целях расширения возможностей использования различных форм и методов организации исследовательской деятельности и внедрения ее результатов в производство.

В связи с этим, необходима разработка соответствующих государственных программ на федеральном уровне и уровне субъектов федерации, в рамках которых могло бы предусматриваться развитие соответствующих институтов и осуществление государственной поддержки и стимулирования соответствующих видов деятельности.

6. Разработка и внедрение программ финансирования и поддержки лечебных учреждений, малых и средних предприятий, осуществляющих производство препаратов CAR-T терапии, а также продвижение отлаженных систем взаимодействия с представителями бизнес-сообщества. Речь идет, в том числе, о взаимодействии с индустриальными партнерами, так как индустриальные партнёры формулируют предложения о проведении прикладных научных исследований и создании экспериментальных разработок в своих интересах. Представители индустрии рассматриваются в качестве планируемого внебюджетного источника финансирования исследований, на них возлагается обязанность коммерциализации полученных результатов проектов.

Важна и возможность создания и развития start-up проектов на базе университетов, разработка регулирования, при котором бизнес-сообщество и организации, которые обладают достаточным финансовым обеспечением, будут способствовать финансированию start-up проектов, обладающих потенциалом и представляющих стратегический интерес для развития научно-технологического прогресса государства в целом. Например, в Колумбии существует специальная Национальная служба профессиональной подготовки, учреждённая в 1957 г. на основании соглашения между Колумбией, Международной организацией труда (МОТ) и Бизнес-ассоциацией Колумбии, которая и занимается финансированием значимых научно-исследовательских проектов как за счёт средств бюджета, так и за счёт налоговых отчислений из заработных плат трудоустроенных работников.

Реализация указанных предложений была бы возможна путем либо внесения изменений в государственные программы поддержки среднего и малого предпринимательства как на федеральном уровне, так и на уровне субъектов федерации, либо путем принятия соответствующих государственных программ развития конкретно в сфере указанных выше отраслей, а также путем использования иных мер государственной

поддержки в том числе с использованием средств, предоставляемых индустриальными партнерами.

7. Проблема обеспечения баланса интересов и соблюдения этических норм. В контексте развития законодательства в области обращения лекарственных препаратов передовой терапии (в том числе и генотерапевтических) важно решить вопрос о **соблюдении баланса между безопасностью для пациента (этичностью) и эффективностью создаваемого препарата.** Разработка инновационных препаратов, предполагающая проведение тщательных доклинических и клинических исследований, ставит задачу уравновесить безопасность (уровень качества препарата, который может гарантировать минимальное количество побочных эффектов при использовании и отсутствие опасности для жизни и здоровья пациента), этичность (соблюдение общепринятых норм морали на всех стадиях создания генотерапевтического препарата и при его использовании, стремление к компромиссу в случае возникновения сложных этических вопросов) и эффективность препарата (продуктивность в излечении конкретного заболевания). В идеале, необходимо стремиться к наличию всех вышеперечисленных качеств генотерапевтического препарата в совокупности.

К вопросам этики также относится необходимость соблюдения **биоэтического принципа справедливости.** Данный принцип можно рассматривать в нескольких аспектах: справедливость создания персонализированного препарата для нужд конкретного пациента, а не для обеспечения групповых, общественных интересов; справедливость вложения значительного числа трудовых и финансовых ресурсов в производство такого препарата; высокая стоимость персонализированных генотерапевтических препаратов. Последний аспект поднимает весьма важную проблему усугубления социального неравенства, связанную с ограничением доступа к лекарственным препаратам передовой терапии в силу того, что далеко не

каждый потенциальный пациент готов потратить значительную сумму денежных средств на такое лечение. Безусловно, достижения медицины должны быть доступны широким слоям населения. Вместе с тем, высокая стоимость лекарственных препаратов передовой терапии сопряжена с объективными обстоятельствами, и в настоящее время их удешевление вряд ли возможно. Стоит обратить внимание, что по мере развития таких технологий и более частого их применения, стоимость будет стремительно снижаться.

Выводы

Правовое регулирование обращения лекарственных препаратов передовой терапии CAR-T нуждается в совершенствовании. Очевидно, что решение обозначенных выше проблем значительно упростит доступность генотерапевтических препаратов для пациентов, ускорит возможность их выхода на рынок. В дополнение к решениям, указанным выше, можно добавить и другие, в частности:

а) закрепление в законодательстве возможности регистрации препарата на основе ограниченных данных в исключительных случаях;

б) возможность условной регистрации при наличии неудовлетворённых медицинских потребностей для препаратов, предназначенных для лечения, профилактики или диагностики тяжёлых инвалидизирующих или угрожающих жизни заболеваний;

в) ускоренная экспертиза для препаратов, представляющих особую значимость для здоровья населения; закрепление особых исключений для ряда препаратов, включая высокотехнологические, лабораторные образцы.

При этом в Российской Федерации отсутствуют аналогичные действующим в ЕС и США рекомендации по производству лекарственных

препаратов передовой терапии (в том числе генотерапевтических препаратов).

Для широкомасштабного внедрения таких препаратов в России необходимы:

а) стандартизация подходов к обращению с лекарственными препаратами передовой терапии, в том числе терапии CAR-T;

б) разработка унифицированного понятийного аппарата на уровне ЕАЭС и России.

Безусловно, международная практика регистрации и внедрения инновационных лекарственных препаратов позволит выбрать правильное направление совершенствования релевантного российского законодательства.