



Организационно-методические проблемы производства CAR-T в Российской Федерации

М.Ю. Дроков[✉], Т.В. Гапонова, Т.Ю. Губенко, О.С. Караваева, М.А. Теляшов,
А.С. Антимонов, В.В. Зубков, Е.Н. Паровичникова

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Новый Зыковский проезд, д. 4, Москва, 125167, Российская Федерация*

[✉] Дроков Михаил Юрьевич; drokov.m@blood.ru

Резюме

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T), на территории Российской Федерации данные препараты до сих пор официально не представлены и не используются, в том числе и произведенные промышленным (индустриальным) способом.

Цель работы — описание текущих проблем, связанных с особенностями производства CAR-T в Российской Федерации, и потенциальных путей их решения.

Рассмотрены трудности, связанные с регуляторными, юридическими и организационно-методическими аспектами производства CAR-T. Проанализированы расхождения в трактовке понятия CAR-T в национальном и наднациональном праве: как биомедицинского клеточного продукта согласно Федеральному закону от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» и как высокотехнологического лекарственного препарата (ВТЛП) согласно Решению Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Подробно рассмотрены трудности на этапе получения исходного биологического материала (невозможность рассматривать пациента как донора биологического материала); на этапе передачи биологического материала для производства CAR-T (невозможность применения национального права); особенности экспорта биологического материала. По мнению авторов статьи, CAR-T следует относить к ВТЛП, активной фармацевтической субстанцией (АФС) которых являются генетически модифицированные аутологичные лимфоциты, а последние должны быть определены как «исходный материал», и к ним должны применяться требования как к исходному материалу для производства АФС, указанные в Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». Сделано заключение о необходимости гармонизации национального и наднационального права, что требует формирования экспертных групп, объединяющих врачей-клиницистов, специалистов в области права, представителей профильных ведомств и фармацевтической индустрии.

Ключевые слова: CAR-T клеточная терапия; организационно-методические особенности производства CAR-T; Федеральный закон № 180-ФЗ; Решение Совета ЕЭК № 78; исходный материал; индустриальные CAR-T; биологический материал для производства CAR-T

Для цитирования: Дроков М.Ю., Гапонова Т.В., Губенко Т.Ю., Караваева О.С., Теляшов М.А., Антимонов А.С., Зубков В.В., Паровичникова Е.Н. Организационно-методические проблемы производства CAR-T в Российской Федерации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2023;23(2):162–172. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-2-162-172>

Organisational and methodological challenges of CAR-T manufacturing in the Russian Federation

M.Y. Drokov✉, T.V. Gaponova, T.Y. Gubenko, O.S. Karavaeva, M.A. Telyashov, A.S. Antimonov, V.V. Zubkov, E.N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, 4 Novy Zыkovsky Dr., Moscow 127167, Russian Federation

✉ Mikhail Y. Drokov; drokov.m@blood.ru

Abstract

Despite their widespread clinical implementation, chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy products, including those manufactured by industrial processes, are still not legally available or used in the Russian Federation.

The aim of the study was to describe the current challenges associated with specific aspects of CAR-T manufacturing in the Russian Federation and the potential ways to overcome them. This article discusses the regulatory, legal, organisational, and methodological challenges of CAR-T manufacturing. It analyses differences in the interpretation of CAR-T therapy products under national and supranational law. According to Russian Federal Law No. 180-FZ “On Biomedical Cell Products” of 23 June 2016, CAR-T therapy products are considered biomedical cell products. However, according to Decision No. 78 of the Council of the Eurasian Economic Commission “On the Rules of Marketing Authorisation and Assessment of Medicinal Products for Human Use” of 3 November 2016, CAR-T therapy products are considered advanced therapy medicinal products (ATMPs). This article provides a detailed overview of the difficulties in obtaining starting biological materials (i.e. the inability to consider the patient as a donor) and transferring the materials for CAR-T manufacturing (i.e. the inapplicability of national law). In addition, this article describes export aspects specific to biological materials. The authors reckon that CAR-T therapy products should be categorised as ATMPs and that the corresponding active pharmaceutical ingredients, genetically modified autologous lymphocytes, should be defined as starting materials. Therefore, genetically modified autologous lymphocytes should be regulated under the requirements for starting materials for the manufacturing of active pharmaceutical ingredients that are set forth in Decision No. 77 of the Council of the Eurasian Economic Commission “On the Adoption of the Rules of Good Manufacturing Practice of the Eurasian Economic Union” of 3 November 2016. In conclusion, the authors recognise the need for national and supranational law harmonisation. For this task, it is necessary to establish expert groups that will include clinicians, legal experts, and representatives from the relevant authorities and the pharmaceutical industry.

Key words:

CAR-T cell therapy; organisational and methodological aspects of CAR-T manufacturing; Federal Law No. 180-FZ; Decision No. 78 of Eurasian Economic Commission; starting material; industrial CAR-T; biological material for CAR-T manufacturing

For citation:

Drokov M.Y., Gaponova T.V., Gubenko T.Y., Karavaeva O.S., Telyashov M.A., Antimonov A.S., Zubkov V.V., Parovichnikova E.N. Organisational and methodological challenges of CAR-T manufacturing in the Russian Federation. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2023;23(2):162–172. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-2-162-172>

Введение

Несмотря на развитие фармацевтической промышленности и внедрение в практику новых лекарственных средств, в настоящее время применение химиотерапевтических препаратов позволяет достичь ремиссии при рецидивах и/или резистентном течении гемобластозов лишь в небольшом проценте случаев [1–3]. Внедрение в клиническую практику Т-клеток с химер-

ным антигенным рецептором (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T) открывает новые возможности в терапии, однако также связано с рядом организационных проблем, которые необходимо решить до того, как данная терапия войдет в широкую клиническую практику.

Препараты CAR-T условно классифицируются по месту их производства на производимые в клинике («академические») и индустриально

производимые («индустриальные»). Понятие «академические» включает CAR-T, которые были произведены в том же клиническом центре, где запланировано их применение, что отчасти упрощает ряд моментов, связанных с внутренним финансированием и перемещением биоматериала. В свою очередь, «индустриальные» CAR-T после стадии забора лимфоцитов отправляют на производство, где препарат централизованно получают с использованием мощностей, принадлежащих фармацевтическим компаниям, что ассоциировано с более высокой стоимостью, которая рассчитывается, исходя из затрат, связанных с разработкой, исследованиями, производством и поддержанием всех процессов производственного цикла.

Для «академических» и «индустриальных» CAR-T в настоящее время в Российской Федерации отсутствует нормативно-правовая база, которая бы полностью регулировала эти процессы. На сегодняшний день профильные ведомства предпринимают шаги для формирования такой базы, однако в этом вопросе им требуется поддержка экспертного сообщества.

Цель работы — описание текущих проблем, связанных с особенностями производства CAR-T в Российской Федерации, и потенциальных путей их решения.

Основные организационно-методические трудности, связанные с производством и применением «индустриальных» CAR-T в Российской Федерации

В настоящее время к основным организационно-методическим проблемам, связанным с производством и применением «индустриальных» CAR-T в России, можно отнести следующие.

- Наличие двух действующих законодательных актов, которые регулируют данный аспект: Федеральный закон от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах»¹ (далее — Федеральный закон № 180-ФЗ) и Решение Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»² (далее — Решение Совета ЕЭК № 78). Отсутствие юридического статуса, а именно не ясна трактовка CAR-T — это биомедицинский кле-

точный продукт (БМКП) (Федеральный закон № 180-ФЗ) или же высокотехнологический лекарственный препарат (ВТЛП) (Решение Совета ЕЭК № 78).

- Отсутствие четкой роли в правовом поле клинического центра в участии в производстве «индустриальных» CAR-T.
- Отсутствие нормативной базы, механизмов и процедур передачи биологического материала, полученного клиническим центром с целью последующего производства CAR-T (прежде всего это касается передачи компании-производителю и экспорта из Российской Федерации).
- Отсутствие четкого порядка проведения закупок ВТЛП в соответствии с Федеральным законом от 05.04.2013 № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд»³ с учетом особенностей производства и поставки, отсутствие нормативно-правовой базы для соглашений о разделении рисков при неэффективности такого рода препаратов.

В 2016 г. был принят Федеральный закон № 180-ФЗ, который регулирует работу с БМКП: разработку, доклинические и клинические исследования, экспертизу, государственную регистрацию, производство, контроль качества, реализацию, применение, хранение и транспортировку, в том числе экспорт и импорт, а также отношения, возникающие в связи с донорством биологического материала для производства БМКП⁴. Согласно определению, данному в статье 2 Федерального закона № 180-ФЗ, БМКП — это «комплекс, состоящий из клеточной линии (клеточных линий) и вспомогательных веществ либо из клеточной линии (клеточных линий) и вспомогательных веществ в сочетании с прошедшими государственную регистрацию лекарственными препаратами для медицинского применения, и (или) фармацевтическими субстанциями, включенными в государственный реестр лекарственных средств, и (или) медицинскими изделиями»⁵. Таким образом, CAR-T с момента начала действия закона (с 2016 г.) могли быть зарегистрированы как БМКП и напрямую подпадали под действие этого закона. Несмотря на этот факт, за истекшее время, с 2016 по 2023 гг.,

¹ Федеральный закон Российской Федерации от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах».

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

³ Федеральный закон от 05.04.2013 № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд».

⁴ Федеральный закон Российской Федерации от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах».

⁵ Там же.

по данным официального сайта Росздравнадзора не было зарегистрировано ни одного БМКП CAR-T в Российской Федерации, что связано с высокими требованиями, предъявляемыми как к производству, так и к регистрации данных категорий продуктов.

В 2016 г. в рамках работы Евразийского экономического союза (ЕАЭС) было утверждено Решение Совета ЕЭК № 78⁶, в рамках которого введено понятие «высокотехнологические лекарственные препараты», к которым относятся генотерапевтические лекарственные препараты и лекарственные препараты на основе соматических клеток; последние в случае генетически модифицированных клеток, включая CAR-T, отнесены к генотерапевтическим лекарственным препаратам. Согласно «Договору о Евразийском экономическом союзе»⁷ в полномочия комиссии входит множество сфер, в том числе таможенное регулирование. В рамках полномочий ЕАЭС и ЕЭК был преимущественно определен порядок регистрации данных препаратов на территории ЕАЭС.

В это же время вопросы, касающиеся обращения, условий и порядка применения данного вида препаратов, должны быть регламентированы национальным законодательством каждой из стран – участниц ЕАЭС. Соответственно, в Российской Федерации все лекарственные препараты, в том числе зарегистрированные по процедуре ЕАЭС как «высокотехнологические лекарственные препараты», должны регулироваться единственным Федеральным законом № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»⁸ (далее – Федеральный закон № 61-ФЗ), поскольку иначе возникает юридическая коллизия: в наднациональном праве (Решение Совета ЕЭК № 78⁹) есть определение данного вида препаратов, а в национальном праве (Федеральный закон № 61-ФЗ) такого определения нет. Таким образом, с точки зрения авторов статьи представляется целесообразным исправление, прежде всего, этой коллизии и, соответственно, гармонизация национального и наднационального законодательства.

Процессы, непосредственно связанные с производством CAR-T

Процесс производства «индустриальных» CAR-T-клеток состоит из нескольких этапов [4, 5]. В большинстве имеющихся публикаций делается акцент лишь на производственных этапах

этого процесса, а именно на генетической модификации лимфоцитов. Однако в понимании авторов данной статьи производство включает и организационные этапы, а именно:

- порядок отбора пациентов и схема их маршрутизации для заготовки биоматериала, определение источников финансирования;
- заключение договоров, связанных с процессом производства CAR-T;
- заготовка аутологичных лимфоцитов крови методом лейкофереза (получение биологического материала для производства CAR-T продукта);
- контроль качества полученного продукта лейкофереза на его соответствие стандартам качества, предъявляемым при производстве конкретного CAR-T продукта;
- экспорт биоматериала из Российской Федерации для дальнейшего производства;
- производство препарата CAR-T, включающее генетическую модификацию клеток пациента;
- импорт препарата CAR-T (ВТЛП) и поставка напрямую в клинику, минуя склад поставщика, для ускорения процесса получения терапии пациентом.

Учитывая клинические особенности, связанные с применением CAR-T, а именно потребности в заготовке аутологичных клеток, синхронизации времени проведения химиотерапии пациенту, процессов доставки и др., вопросы, связанные с организацией данного процесса, отошли на второй план. Одним из главных вопросов обращения исходного биологического материала для производства CAR-T являются правовые основания для их передачи (безвозмездной передачи или продажи). При написании данной статьи были проанализированы уставы двух крупных медицинских центров в Российской Федерации: ФГБУ «НМИЦ Гематологии» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и установлено присутствие в уставах этих организаций понятия фармацевтической деятельности для обеспечения лечебно-диагностического процесса. Так, в перечне выполняемых работ и оказываемых услуг, которые составляют фармацевтическую деятельность, одним из пунктов является изготовление лекарственных препаратов для медицинского применения. Таким образом, центры формально имеют право изготавливать лекарственные препараты, но не могут осуществлять их продажу.

⁶ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

⁷ Договор о Евразийском экономическом союзе (подписан в г. Астане 29.05.2014).

⁸ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

⁹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

Отдельно стоит рассмотреть термин «изготовление». Согласно Приказу Минздрава России от 26.10.2015 № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»¹⁰ под изготовлением понимают лишь те процессы, которые в своей основе используют фармацевтические субстанции, включенные в государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения. Таким образом, получение исходного биологического материала для производства CAR-T не будет подпадать под определение «изготовление» и, соответственно, такая деятельность потребует предварительного внесения изменений в устав. Однако в настоящее время даже специалисты юридической службы испытывают затруднения с формулировками поправок, которые необходимо будет внести в устав, что, прежде всего, связано с отсутствием консолидированной позиции по этому вопросу как между медицинскими центрами, так и между медицинскими центрами и регуляторными органами.

Получение исходного биологического материала для производства CAR-T

В настоящее время заготовка аутологичных лимфоцитов (не только для нужд производства CAR-T) происходит в отделениях забора гемопоэтических стволовых клеток или в аналогичных структурах. Также в число функций данных подразделений входят: выделение фракции донорских лимфоцитов, криоконсервация полученных клеток, транспортировка между медицинскими организациями. Однако данные функции они выполняют лишь в рамках правового регулирования порядка трансплантации¹¹.

В свою очередь, возможен вариант проведения донаций лимфоцитов через отделения переливания крови, однако пациент в данном случае должен выступать в роли донора, что невозможно по ряду причин. Согласно Федеральному закону от 20.07.2012 № 125-ФЗ «О донорстве крови и ее компонентов» (далее – Федеральный закон

№ 125-ФЗ) донор обязан предоставить информацию о состоянии своего здоровья для выполнения донорской функции¹². В случае выявления факторов риска заражения гемотрансмиссивными инфекционными заболеваниями (при физикальном обследовании донора, сборе медицинского анамнеза, в том числе из данных анкеты, при оценке общего состояния здоровья и связанного с ним образа жизни, а также по результатам лабораторных исследований периферической крови перед донацией) донор отводится от донации. Даже в том случае, если донор рассматривается как аутологичный и медицинское обследование для него не является обязательным, то для проведения донации, согласно действующему законодательству, ему потребуется заполнить анкету для внесения личных данных в базу Службы крови. В этом случае факт заполнения анкеты с указанием наличия в анамнезе онкологического заболевания и случаев переливания компонентов крови в течение предшествующих 120 дней исключает пациента из списка доноров и делает невозможным внесение его в донорскую базу Службы крови даже при наличии удовлетворительных показателей гемограммы.

Отдельно стоит отметить, что, согласно законодательству, лимфоциты не входят в перечень компонентов донорской крови, указанных в Постановлении Правительства Российской Федерации от 22.06.2019 № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации»¹³.

Другая проблема связана с экспортом полученного биологического материала. Так, согласно Федеральному закону № 125-ФЗ ввоз на территорию Российской Федерации и вывоз за пределы территории Российской Федерации донорской крови и (или) ее компонентов допускаются лишь по решению Правительства Российской Федерации при оказании гуманитарной помощи. Продажа же донорской крови и (или) ее компонентов, полученных на территории Российской Федерации, в другие государства запрещается.

¹⁰ Приказ Минздрава России от 26.10.2015 № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

¹¹ Приказ Минздрава России от 12.12.2018 № 875н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи при заболеваниях (состояниях), для лечения которых применяется трансплантация (пересадка) костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток и внесении изменения в Порядок оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)», утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.10.2012 № 567н.

¹² Федеральный закон от 20.07.2012 № 125-ФЗ «О донорстве крови и ее компонентов».

¹³ Постановление Правительства Российской Федерации от 22.06.2019 № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации».

ется. Таким образом, передача в другую страну лимфоцитов для производства CAR-T невозможна при трактовке данного биоматериала как донорского компонента крови, а отсутствие производственных мощностей делает невозможным создание CAR-T на территории России. Также при рассмотрении данного биоматериала в качестве компонента донорской крови невозможно применение Федерального закона № 125-ФЗ для лиц младше 18 лет, так как по определению статьи 12: «донор — это лицо, достигшее возраста восемнадцати лет»¹⁴, поэтому, в соответствии с вышесказанным, полностью исключается возможность производства аутологичных ВТЛП от любых лиц младше 18 лет независимо от их медицинского статуса и показаний.

Однако, несмотря на все вышеперечисленные ограничения, все-таки существует возможность продажи и экспорта крови и/или ее отдельных компонентов. Согласно общероссийскому классификатору продукции по видам экономической деятельности (ОКПД) кровь и ее компоненты идентифицируются как фармацевтическая субстанция (код 21.10.60.192). По определению Федерального закона № 61-ФЗ фармацевтическая субстанция — это «лекарственное средство в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность»¹⁵. В ОКПД ей соответствует код 21.10.60.192, то есть подкласс «Субстанции фармацевтические». При анализе сайта единой информационной системы в сфере закупок именно с этим кодом производится продажа крови в пределах территории Российской Федерации¹⁶. Таким образом, материал для производства CAR-T может быть трактован как фармацевтическая субстанция, и в связи с этим к нему должны быть применены правила надлежащей производственной практики ЕАЭС¹⁷. Однако, если мы рассмотрим рутинную практику, при регистрации лекарственных препаратов и субстанций предметом регистрации всегда выступает актив-

ная фармацевтическая субстанция (АФС)¹⁸. АФС, согласно Решению Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»¹⁹ (далее — Решение Совета ЕЭК № 77) — это вещество или смесь веществ, используемые в производстве лекарственного препарата, которые в процессе производства становятся его активным ингредиентом (действующим веществом). Такие вещества обладают фармакологическим или другим непосредственным действием и предназначены для лечения, диагностики или профилактики заболеваний, ухода, обработки и облегчения симптомов, оказывают влияние на структуры или физиологические функции организма. Именно АФС включается в реестр зарегистрированных субстанций, и требования по регистрации в данном случае не распространяются на ее предшественников, что также подтверждается и Решением Совета ЕЭК № 77.

Обращают на себя внимание положения части II Правил к производству АФС²⁰, в которых процессы, связанные со сбором органов, жидкостей или тканей, а также их обработка не подпадают под действие правил надлежащей производственной практики, а сами клетки в данном случае соответствуют понятию «исходные материалы». Исходные материалы (starting materials) — это все материалы, из которых АФС производится или экстрагируется. «Для биологических лекарственных препаратов исходные материалы представляют собой любые субстанции биологического происхождения, такие как микроорганизмы, органы и ткани растительного или животного происхождения, клетки или жидкости (включая кровь и плазму) человеческого или животного происхождения, а также биотехнологические клеточные субстраты (рекомбинантные и природные), включая первичные клетки»²¹. Таким образом, регламентация требований к лимфоцитам должна осуществляться как в соответствии с Решением Совета ЕЭК № 77²² так и с требованиями, предъявляемыми к исходным материалам: «Требования к качеству исходных материалов, уста-

¹⁴ Федеральный закон Российской Федерации от 20.07.2012 № 125-ФЗ «О донорстве крови и ее компонентов».

¹⁵ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

¹⁶ Официальный сайт Единой информационной системы в сфере закупок. <https://zakupki.gov.ru/>

¹⁷ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».

¹⁸ Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза. <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>

¹⁹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».

²⁰ Там же.

²¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».

²² Там же.

новленные производителем лекарственного препарата, должны быть согласованы с поставщиками. Соответствующие аспекты производства, испытаний и контроля, в том числе требования к обработке, маркировке, упаковыванию и реализации, процедуры по рассмотрению претензий, отзыву и изъятию, должны быть зафиксированы в официальных соглашениях по качеству или в спецификациях». Подобные договоры между медицинским центром и производителем потенциально позволят регламентировать вопрос, связанный с заготовкой данного материала и его качеством. Прообразом этих документов могут являться договоры технического афереза, применяемые рядом фармацевтических компаний при включении центров в цепочку производства «индустриальных» CAR-T²³.

Потенциально в качестве контрагумента к применению данного подхода может быть использовано требование к производству биологических (в том числе иммунобиологических АФС) и лекарственных препаратов для медицинского применения, указанное в Решении Совета ЕЭК № 77²⁴, о том, что в отношении ВТЛП, в которых кровь или компоненты крови используются в качестве исходного сырья, применяется

соответствующее законодательство, которое устанавливает требования к отбору доноров, качеству и безопасности при заборе, тестированию, обработке, хранению и транспортировке человеческой крови и ее компонентов. Однако, как уже было указано ранее, лимфоциты не являются компонентами крови, а также в тексте требования речь идет именно об исходном сырье, но не об исходном материале. Несмотря на кажущуюся схожесть, существуют значимые различия между данными понятиями, что может приводить к путанице в аргументации. Следует учесть, что исходные материалы (starting materials) – это все материалы, из которых производится или экстрагируется АФС, а исходное сырье (raw materials) – «это любые субстанции, используемые для производства или экстрагирования АФС, но не являющиеся их источником, такие как реагенты, среды для культивирования, сыворотка телячьих эмбрионов, добавки и буферы для хроматографии и др.»^{25,26}.

В качестве наглядной иллюстрации существующей разницы между понятиями «исходные материалы» и «исходное сырье» на рисунке 1 схематично изображено производство одного из видов ВТЛП – мультипотентных мезен-

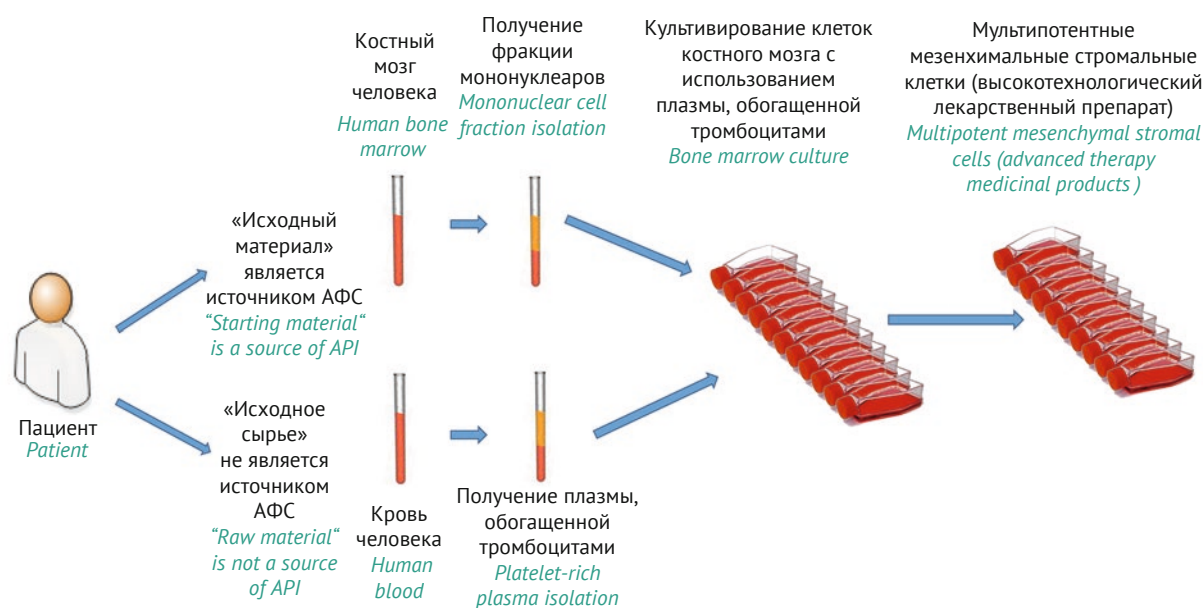


Рис. 1. Особенности применения Решения Совета Евразийской экономической комиссии № 77²⁶ на примере производства мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. АФС – активная фармацевтическая субстанция.

Fig. 1. Manufacturing of multipotent mesenchymal stromal cells exemplifying the application of Decision No. 77 of the Council of the Eurasian Economic Commission "On the Adoption of the Rules of Good Manufacturing Practice of the Eurasian Economic Union"²⁶. API, active pharmaceutical ingredient.

²³ Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. EMA; 2017.

²⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».

²⁵ Там же.

²⁶ Там же.

химальных стромальных клеток (ММСК). В данном случае биологические материалы, полученные от донора (пациента), являются источниками исходного материала и исходного сырья. В процессе получения ММСК мононуклеары костного мозга культивируются с использованием плазмы, обогащенной тромбоцитами. Так, в качестве исходного материала в данном случае выступают мононуклеары, полученные из костного мозга донора, поскольку именно из них производится АФС — ММСК, а обогащенная тромбоцитами плазма, полученная из крови этого же человека, используется в качестве среды для культивирования ММСК и, таким образом, является исходным сырьем. В том случае если оба биообразца, полученные от одного пациента, будут представлены кровью или ее компонентами, то к образцу, который выступает в качестве исходного материала (в примере — мононуклеары), требования Решения Совета ЕЭК № 77²⁷ к производству биологических (в том числе иммунобиологических) активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов для медицинского применения не предъявляются, в отличие от исходного сырья (в примере — плазма, обогащенная тромбоцитами), к которой требования должны были быть применены в полной мере.

Передача исходного биологического материала для производства CAR-T

Одной из наиболее важных проблем в CAR-T терапии является отсутствие регламентированного процесса передачи биологического материала для производства самих CAR-T-клеток. В рамках Федерального закона № 180-ФЗ²⁸ специальным образом оговаривались все аспекты, связанные с разработкой, доклиническими исследованиями, клиническими исследованиями, экспертизой, государственной регистрацией, производством, контролем качества, реализацией, применением, хранением, транспортировкой, ввозом и вывозом из Российской Федерации, уничтожением БМКП. Существуют дополнительные нормативно-правовые акты, регулирующие правила получения биологического материала и его оборот, а также положение доноров биоматериала в этом процессе (приказы Минздрава России № 569н²⁹ и 125н³⁰). Однако прецедент

использования Федерального закона № 180-ФЗ и других разработанных для БМКП нормативно-правовых актов в практике не соответствовал бы прежде всего Конституции Российской Федерации, а именно статье 15, где указано, что «международные договоры Российской Федерации являются составной частью ее правовой системы. Если международным договором Российской Федерации установлены иные правила, чем предусмотренные законом, то применяются правила международного договора». Таким образом, использование Федерального закона № 180-ФЗ нарушило бы логику межгосударственных усилий, направленных на гармонизацию законодательства в наднациональных масштабах (в рамках полномочий ЕЭК в соответствии с обязательствами, которые взяла на себя Российская Федерация при формировании ЕАЭС в 2014 г. согласно международному договору). Учитывая вышесказанное, CAR-T (по крайней мере «индустриальные») рассматриваются именно как ВТЛП, а не БМКП, поэтому использование таких нормативно-правовых актов вызывает противоречия.

Необходимо отметить, что безвозмездная передача исходного биологического материала для производства CAR-T, которая была прописана в Федеральном законе № 180-ФЗ³¹, в случае трактовки CAR-T как ВТЛП также не будет возможна (собственно, как и ранее в рамках Федерального закона № 180-ФЗ, несмотря на наличие формулировки в законе). Фактически проведение заготовки биоматериала и невозможность компенсировать эти затраты потребует либо нецелевого расходования средств, либо возмещения затрат средствами от приносящей доход деятельности, что также не будет допустимо для организации, особенно при участии в цепочке производства «индустриальных» препаратов. Что касается вариантов покрытия затрат, когда заготовка включается в стоимость препаратов, такой вариант требует проработки, так как непонятно, как будет работать покрытие затрат в случае «неудачной» заготовки биоматериала (когда он не будет соответствовать критериям качества для производства ВТЛП) или в случае, когда летальный исход у пациента наступит до применения ВТЛП.

²⁷ Там же.

²⁸ Федеральный закон Российской Федерации от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах».

²⁹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.08.2017 № 569н «Об утверждении Правил получения биологического материала для производства биомедицинских клеточных продуктов и передачи его производителю биомедицинских клеточных продуктов».

³⁰ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.03.2018 № 125н «Об утверждении порядка медицинского обследования донора биологического материала и перечня противопоказаний (абсолютных и относительных) для получения биологического материала».

³¹ Федеральный закон Российской Федерации от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах».

Экспорт материала для производства CAR-T-клеток

Любая технология производства CAR-T-клеток предполагает перемещение биоматериала в лабораторию (или на производство), где будет происходить генетическая модификация исходных клеток [6]. Однако учитывая, что в настоящее время на территории Российской Федерации отсутствует производство «индустриальных» CAR-T-препаратов полного цикла, потребуется экспорт исходного материала в другие страны.

На основе Гармонизированной системы описания и кодирования товаров (Harmonised System, HS) на территории Российской Федерации и в странах Содружества Независимых Государств создана товарная номенклатура внешнеэкономической деятельности (ТН ВЭД), при этом коды товаров в обеих системах совпадают. Согласно номенклатуре ТН ВЭД/HS исходные лимфоциты могут быть отнесены к разделу V – «продукция химической и связанных с ней отраслей промышленности», группе 30 – «фармацевтическая продукция, товарной позиции» 3002 – «кровь человеческая; кровь животных, приготовленная для использования в терапевтических, профилактических или диагностических целях; сыворотки иммунные, фракции крови прочие и иммунологические продукты, модифицированные или немодифицированные, в том числе полученные методами биотехнологии; вакцины, токсины, культуры микроорганизмов (кроме дрожжей) и аналогичные продукты». Согласно пояснениям к ТН ВЭД, данный материал может быть закодирован как «кровь человеческая» (3002901000) или как «продукты для клеточной терапии» (код 3002510000)³².

Для обеспечения международного экспортного контроля и в целях предотвращения угроз безопасности в 1996 г. были заключены Вассенаарские соглашения³³ [7]. Национальная политика

стран-участниц соответствует Вассенаарским соглашениям и дополняется при изменении последних, однако может иметь свои особенности. В области экспортного контроля основными являются следующие регламентирующие документы:

- Вассенаарские соглашения³⁴;
- Регламент Европейского парламента и Совета от 20.05.2021 № 2021/821³⁵;
- список товаров и технологий двойного назначения Российской Федерации³⁶;
- Правила экспортного контроля (ЭК) США³⁷ [7].

Для товаров «кровь человеческая» (код 3002901000) и «продукты для клеточной терапии» (код 3002510000) при экспорте из Российской Федерации в страны Европейского союза (ЕС) действуют некоторые ограничения³⁸, также существует необходимость проверки, попадает ли данный продукт под санкции и входит ли он в списки товаров и технологий двойного назначения в России и других странах.

В Вассенаарских соглашениях³⁹ и Правилах ЭК США⁴⁰ термины «клетки» и «клеточные культуры» упоминаются только в одном пункте, посвященном «биокатализаторам для обеззараживания или разложения отравляющих веществ и биологических системах для них», однако, согласно примечанию к этому пункту, правила не применяются к клеткам, используемым для гражданских целей, таких как сельское хозяйство, фармацевтика, медицина, ветеринария, охрана окружающей среды, управление отходами, или в пищевой промышленности. В Регламенте Европейского Парламента и Совета⁴¹ термины «клетки» и «клеточные культуры» сами по себе также не упоминаются. Согласно указанным документам исходные лимфоциты для производства CAR-T не являются товаром двойного назначения.

В списке товаров и технологий двойного назначения Российской Федерации⁴² товар «кровь человеческая» с кодом 3002901000 относится к пункту 9.3.3 «Образцы биологических мате-

³² Пояснения к Товарной номенклатуре внешнеэкономической деятельности ЕАЭС. <https://tnved.info/>

³³ The Wassenaar Arrangement. <https://www.wassenaar.org/>

³⁴ Там же.

³⁵ Regulation (EU) 2021/821 of the European Parliament and of the Council of 20 May 2021. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2021/821>

³⁶ Постановление Правительства Российской Федерации от 19.07.2022 № 1299 «Об утверждении списка товаров и технологий двойного назначения, которые могут быть использованы при создании вооружений и военной техники и в отношении которых осуществляется экспортный контроль».

³⁷ Bureau of Industry and Security. <https://www.bis.doc.gov/>

³⁸ Council Regulation (EEC) No 2658/87 of 23 July 1987 on the tariff and statistical nomenclature and on the Common Customs Tariff. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex%3A31987R2658>

³⁹ The Wassenaar Arrangement. <https://www.wassenaar.org/>

⁴⁰ Bureau of Industry and Security. <https://www.bis.doc.gov/>

⁴¹ Regulation (EU) 2021/821 of the European Parliament and of the Council of 20 May 2021. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2021/821>

⁴² Постановление Правительства Российской Федерации от 19.07.2022 № 1299 «Об утверждении списка товаров и технологий двойного назначения, которые могут быть использованы при создании вооружений и военной техники и в отношении которых осуществляется экспортный контроль».

риалов человека», но примечание к данному пункту гласит: «не применяется к крови и ее компонентам, тканям, органам и другим биологическим материалам человека, предназначенным для лечебно-диагностических целей, включая гемотрансфузию, трансплантацию, а также для целей допинг-контроля». Экспорт исходного биоматериала из Российской Федерации будет осуществляться не с лечебно-диагностической, а с фармацевтической (производственной) целью, то есть для производства лекарственного препарата. Код товара «продукты для клеточной терапии» (3002510000) не упоминается в списке товаров двойного назначения и более логично соответствует описанным процессам. В соответствии с решением 61 сессии комитета по гармонизации Всемирной таможенной организации⁴³ этот код ТН ВЭД касается АФС — готовых к использованию клеточных продуктов.

Заключение

Анализ источников, посвященных правовым аспектам CAR-T, в частности, в области оборота биоматериала, показал, что основной проблемой в настоящее время является расхождение национального и наднационального права: Федеральный закон № 180-ФЗ рассматривает CAR-T как БМКП, а Решение Совета ЕЭК № 78 рассматривает CAR-T как ВТЛП, что влечет за собой дальнейшие трудности применения действующих нормативно-правовых актов. Так, согласно Федеральному закону № 61-ФЗ отсутствует определение понятия ВТЛП; термин «изготовление» согласно Приказу Минздрава России № 751н не применим к CAR-T; в соответствии с Федеральным законом № 125-ФЗ пациент не может быть донором лимфоцитов. Несмотря на существование дополнительных нормативно-правовых актов (Приказы Минздрава России № 569н и 125н), регулирующих правила получения биологического материала, его оборот, положение доноров биоматериала, отсутствуют прецеденты использования их в практике, так как нет соответствия с наднациональным правом (Решение Совета ЕЭК № 78).

Литература/References

1. Gökbüget N, Dombret H, Ribera J, Fielding A, Advani A, Bassan R, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2016;101(12):1524–33. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.144311>
2. Crump M, Neelapu S, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse

Таим образом, основной задачей в настоящее время является гармонизация национального и наднационального права в области CAR-T. По мнению авторов данной статьи, CAR-T следует относить к ВТЛП, активной фармацевтической субстанцией которых являются генетически модифицированные аутологичные лимфоциты; в свою очередь, аутологичные лимфоциты, полученные от пациента, генетическая модификация которых осуществляется на производстве, следует определять как «исходный материал». В связи с этим к ним должны применяться требования как к исходному материалу для производства АФС, указанные в Решении Совета ЕЭК № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». Использование подобного подхода решает большую часть проблем, связанных с первичным биологическим материалом и его производственными характеристиками для любого вида ВТЛП в будущем.

Несмотря на решение этой отдельной задачи, в будущем для обсуждения других вопросов, связанных с CAR-T терапией, представляется целесообразным формирование отдельных экспертных групп, объединяющих экспертов из разных областей, включая врачей-клиницистов, специалистов в области права, представителей профильных ведомств и фармацевтической индустрии, что позволит скоординировать усилия и поиск оптимальных решений. Именно такие рабочие экспертные группы способны формировать предложения по последовательному развитию и гармонизации правил ЕАЭС и национального законодательства в области инновационной терапии, с учетом опыта зарубежных стран и мнения отечественных экспертов, профильных министерств и регуляторных органов.

Именно широкий компромисс во всех областях позволит обеспечить доступ пациентов к высокотехнологичной клеточной терапии (в том числе «академической» или «индустриальной» CAR-T терапии) и будет способствовать развитию этого и других перспективных направлений в будущем.

- large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800–08. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-769620>
3. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke F, Jacobson C, Hill B, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1331–42. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1914347>

⁴³ World Customs Organisation. <https://www.wcoomd.org/>

4. Böll B, Subklewe M, Bergwelt-Baildon M. Ten things the hematologist wants you to know about CAR-T cells. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1243–5. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06002-9>
5. Liu B, Song Y, Liu D. Clinical trials of CAR-T cells in China. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):166. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0535-7>
6. Sterner R, Sterner R. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J.* 2021;11(4):69. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00459-7>
7. Кириченко ЭВ. Экспортный контроль как инструмент поддержания лидерства США в меняющемся мире. *Полис. Политические исследования.* 2020;20(1):74–88. Kirichenko EV. Export controls as a tool to maintain US leadership in a changing world. *Polis. Political Studies.* 2020;20(1):74–88 (In Russ.). <https://doi.org/10.17976/jpps/2020.01.06>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **М.Ю. Дроков** — разработка концепции, сбор и анализ данных, написание текста рукописи, ответственность за достоверность данных и целостность частей статьи; **Т.В. Гапонова** — критический пересмотр содержания текста рукописи; **Т.Ю. Губенко** — интерпретация и анализ данных; **О.С. Караваева, М.А. Теляшов, А.С. Антимонов** — сбор данных, написание текста рукописи; **В.В. Зубков** — анализ данных и написание текста рукописи; **Е.Н. Паровичникова** — критический пересмотр содержания текста рукописи.

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность помощнику директора ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» И.И. Наделева, эксперту Всероссийского союза пациентов А.А. Федорову за помощь в подготовке статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **M.Y. Drovkov** conceptualised the study, collected and analysed data, drafted the manuscript, agreed to be accountable for the reliability of data and the integrity of all parts of the work. **T.V. Gaponova** critically revised the content of the manuscript. **T.Y. Gubenko** interpreted and analysed data. **O.S. Karavaeva, M.A. Telyashov, A.S. Antimonov** collected data and drafted the manuscript. **V.V. Zubkov** analysed data and drafted the manuscript. **E.N. Parovichnikova** critically reviewed the content of the manuscript. **Acknowledgements.** The authors would like to express their gratitude to I.I. Nadeleyeva, Assistant Director of B.V. Petrovsky National Research Center of Surgery, and to A.A. Fedorov, Expert of the Russian Patients Association, for help in preparing this article.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Об авторах / Authors

Дроков Михаил Юрьевич, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>
drokov.m@blood.ru

Гапонова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9684-5045>
gaponova.tatj@yandex.ru

Губенко Татьяна Юрьевна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1532-9744>
gubenko.t@blood.ru

Караваева Ольга Станиславовна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8158-8210>
olga.starikova.1994@mail.ru

Теляшов Максим Александрович
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7053-7039>
ticktackkk@icloud.com

Антимонов Антон Сергеевич, канд. юрид. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2367-4801>
antimonov.a@blood.ru

Зубков Вадим Вячеславович
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3481-7476>
zubkov.v@blood.ru

Паровичникова Елена Николаевна, д-р мед. наук, проф.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>
parovichnikova.e@blood.ru

Mikhail Y. Drovkov, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>
drokov.m@blood.ru

Tatiana V. Gaponova, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9684-5045>
gaponova.tatj@yandex.ru

Tatiana Y. Gubenko
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1532-9744>
gubenko.t@blood.ru

Olga S. Karavaeva
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8158-8210>
olga.starikova.1994@mail.ru

Maksim A. Telyashov
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7053-7039>
ticktackkk@icloud.com

Anton S. Antimonov, Cand. Sci. (Law)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2367-4801>
antimonov.a@blood.ru

Vadim V. Zubkov
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3481-7476>
zubkov.v@blood.ru

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>
parovichnikova.e@blood.ru

Поступила 28.12.2022

После доработки 04.05.2023

Принята к публикации 07.06.2023

Received 28 December 2022

Revised 4 May 2023

Accepted 7 June 2023