

Мировой опыт регистрации и применения препаратов для генной терапии в клинической практике

*Е. В. МЕЛЬНИКОВА, О. В. МЕРКУЛОВА, А. А. ЧАПЛЕНКО, О. А. РАЧИНСКАЯ, В. А. МЕРКУЛОВ

Научный центр экспертизы средств медицинского применения МЗ РФ, Москва

International Practices of Registration and Use of Drugs for Gene Therapy in Clinical Practice

*E. V. MELNIKOVA, O. V. MERKULOVA, A. A. CHAPLENKO, O. A. RACHINSKAYA, V. A. MERKULOV

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Внедрение в клиническую практику инновационных препаратов, полученных с использованием методов генетической инженерии, обеспечивает развитие такого современного направления биомедицины, как генная терапия, прежде всего, онкологических, генетических, орфанных заболеваний и жизнеугрожающих состояний, для лечения которых на сегодняшний день не существует традиционных лекарственных препаратов. Генная терапия представляет собой совокупность методов, направленных на модификацию генетического материала человека: вне организма (генная терапия *ex vivo*) или при введении генно-инженерной конструкции непосредственно в организм человека (генная терапия *in vivo*). В законодательстве большинства стран (США, стран Европейского союза, Японии, Южной Кореи) препараты для генной терапии регулируются как биологические лекарственные препараты, в Российской Федерации препараты для генной терапии *in vivo* (генотерапевтические) относятся к биологическим, а для генной терапии *ex vivo* — к биомедицинским клеточным продуктам. На сегодняшний день в мире проводится более 2800 клинических исследований препаратов для генной терапии. Разрешены к медицинскому применению регуляторными органами 9 препаратов, среди которых «прорывом» в онкоиммунологии последних двух лет считаются препараты для адоптивной иммунотерапии рака крови (Kymriah, Novartis; Yescarta, Kite Pharma, Gilead) на основе технологии химерных антигенных рецепторов для пациентов, не отвечающих на стандартные методы лечения. Значимым является создание и вывод на фармацевтический рынок стран Европейского союза препарата Strimvelis (GSK) для лечения генетического заболевания, связанного с мутацией в гене аденозиндеаминазы и приводящего к тяжёлому комбинированному иммунодефициту. В Российской Федерации на сегодняшний день внесён в государственный реестр лекарственных средств (с 2011 г.) только один генотерапевтический препарат — «Неоваскулген» (ОАО «Институт стволовых клеток человека») на основе плазмидной ДНК для лечения ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза. В настоящем обзоре рассмотрен опыт применения в мировой клинической практике препаратов для генной терапии, а также механизмы осуществления их поддержки при вводе в обращение зарубежными регуляторными органами.

Ключевые слова: генная терапия, генотерапевтический препарат, биомедицинский клеточный продукт, регулирование, приоритетное рассмотрение.

The introduction of innovative products obtained using genetic engineering methods into clinical practice ensures the development of such a modern biomedicine area as gene therapy for, primarily, oncological, genetic, orphan diseases and other life threatening conditions, which have no effective treatment at present. Gene therapy is a combination of methods aimed at modifying patient's genetic material: outside the body (*ex vivo* gene therapy) or when the genetic engineered construct is introduced directly into the human body (*in vivo* gene therapy). In the legislation of most countries (USA, European Union, Japan, South Korea), products for gene therapy are regulated as biological drugs, whereas in the Russian Federation products for gene therapy *in vivo* are considered as biological drugs, and for *ex vivo* therapy — as biomedical cell products. Nowadays, more than 2,800 clinical trials of drugs for gene therapy have been conducted in the world. Regulators authorized 9 drugs for medical use, among which are the drugs for adoptive immunotherapy of blood cancer (Kymriah, Novartis; Yescarta, Kite Pharma, Gilead) based on chimeric antigen receptor technology for patients not responding to standard treatment methods. Development and marketing authorization of the drug Strimvelis (GSK) in the EU is a significant event in gene therapy. Strimvelis is used for the treatment of a genetic disease associated with mutation in the adenosine deaminase gene and leading to severe combined immunodeficiency. In the Russian Federation, to date, only one gene therapy drug, Neovascugen (JSC Human Stem Cell Institute), based on plasmid DNA, for the treatment of atherosclerotic lower limb ischemia, has been included in the State Register of Medicines (since 2011). This review describes the experience of using drugs for gene therapy in international clinical practice, as well as the mechanisms for their marketing support after authorization by foreign regulatory authorities.

Keywords: gene therapy, genotherapeutic drug, biomedical cell product, regulation, priority marketing authorization

Введение

На современном этапе развития биомедицины происходит активное внедрение в клиническую практику достижений молекулярной биологии и генетической инженерии для создания инновационных препаратов с целью лечения тяжёлых заболеваний или состояний, одним из направлений которых является генная терапия. Появление новых технологий редактирования генома, совершенствование инструментов доставки генов для заместительной терапии в лечении генетических заболеваний, сочетание потенциала цитотоксических Т-лимфоцитов с направленным действием моноклональных антител (CAR-T терапия) в лечении онкологических заболеваний обуславливают современные тенденции разработки препаратов генной терапии [1—4]. Однако на сегодняшний день только единичные препараты для генной терапии в мире официально зарегистрированы и могут применяться в медицине на коммерческой основе, а продолжительность их использования (с момента регистрации первого препарата) составляет около 15 лет. Это связано не только со сложностью разработки и ограниченным контингентом пациентов, нуждающихся в подобных препаратах, но и более длительным сроком наблюдения для доказательства их эффективности и безопасности, необходимых для регистрации. В зарубежной регуляторной практике существует возможность поддержки препаратов генной терапии, начиная с ранних этапов их разработки, в виде научных консультаций (scientific advice) [5] и присвоения определённых статусов приоритетного рассмотрения [6—9]. Кроме того, в Европейском союзе возможно получение «условного разрешения на торговлю» (conditional marketing authorisation) препаратом, предназначенным для удовлетворения необеспеченной медицинской потребности, когда польза для здоровья населения от вывода на рынок не в полной мере исследованного препарата превышает риск, связанный с недостаточностью данных о его эффективности и безопасности. Владельцу условного разрешения на торговлю необходимо ежегодно его продлевать, предоставляя новые результаты расширенного клинического изучения [10]. В Российской Федерации подобные механизмы поддержки инновационных препаратов в настоящее время находятся только на стадии обсуждения. Кроме того, актуальность ускоренного развития генетических технологий, в том числе для «разработки биологических препаратов, диагностических систем и иммунобиологических средств для сферы здравоохранения» подчёркивается Указом президента Российской Федерации от 28 ноября 2018 г. № 680 «О развитии генетических технологий в Российской Федерации».

Целью исследования — обзор мирового опыта регистрации и применения препаратов для генной терапии в клинической практике.

Генная терапия: определение, регулирование

В законодательстве большинства стран (США, стран ЕС, Канады, Японии, Южной Кореи) препараты генной терапии определяются как биологические лекарственные препараты (ЛП), в которых «активное вещество содержит или состоит из рекомбинантной нуклеиновой кислоты, используемой для регулирования, замены, добавления или удаления генетической последовательности» [11]. В странах Евросоюза (ЕС), Китае и США обращение препаратов клеточной и генной терапии регулируется с конца 90-х годов. Если генетические манипуляции осуществляются *ex vivo* с клетками, которые впоследствии вводятся пациенту, то это также одна из форм терапии соматическими клетками и к таким препаратам применяются соответствующие законодательные акты и руководства [12—14].

В Японии в соответствии с Законом «О безопасности Регенеративной медицины» (the Act on the Safety of Regenerative Medicine № 85/201) все препараты для генной и клеточной терапии с 2013 г. определены как продукты регенеративной медицины (РМ). В соответствии с классификацией, которая основывается на рисках применения данных продуктов, генно-модифицированные клетки относятся к высокому (1 класс) риску применения [15].

Южная Корея в настоящее время является лидером по разрешенным к применению препаратам на основе клеток и тканей человека, однако зарегистрированных препаратов для генной терапии в стране пока нет: проводится более 50 клинических исследований (КИ) подобных препаратов (всего 28 продуктов), из которых преобладают КИ препаратов для генной терапии *in vivo* [16].

Существует и практика признания препаратов для генной терапии, например, Малайзия, полностью принимает руководящие принципы обращения препаратов генной терапии регулирующих органов ЕС, США, Канады. На данный момент (с 2016 г.) в Малайзии заявка на регистрацию продукта генной терапии будет принята только в том случае, если продукт уже был одобрен одним из референтных регулирующих органов США, ЕС или Канады [17].

В России понятие генной терапии законодательно закреплено в Федеральном законе (ФЗ) от 5 июля 1996 г. № 86-ФЗ «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности»: генная терапия (генотерапия) — совокупность генно-инженерных (биотехнологических) и медицинских методов, направленных на внесе-

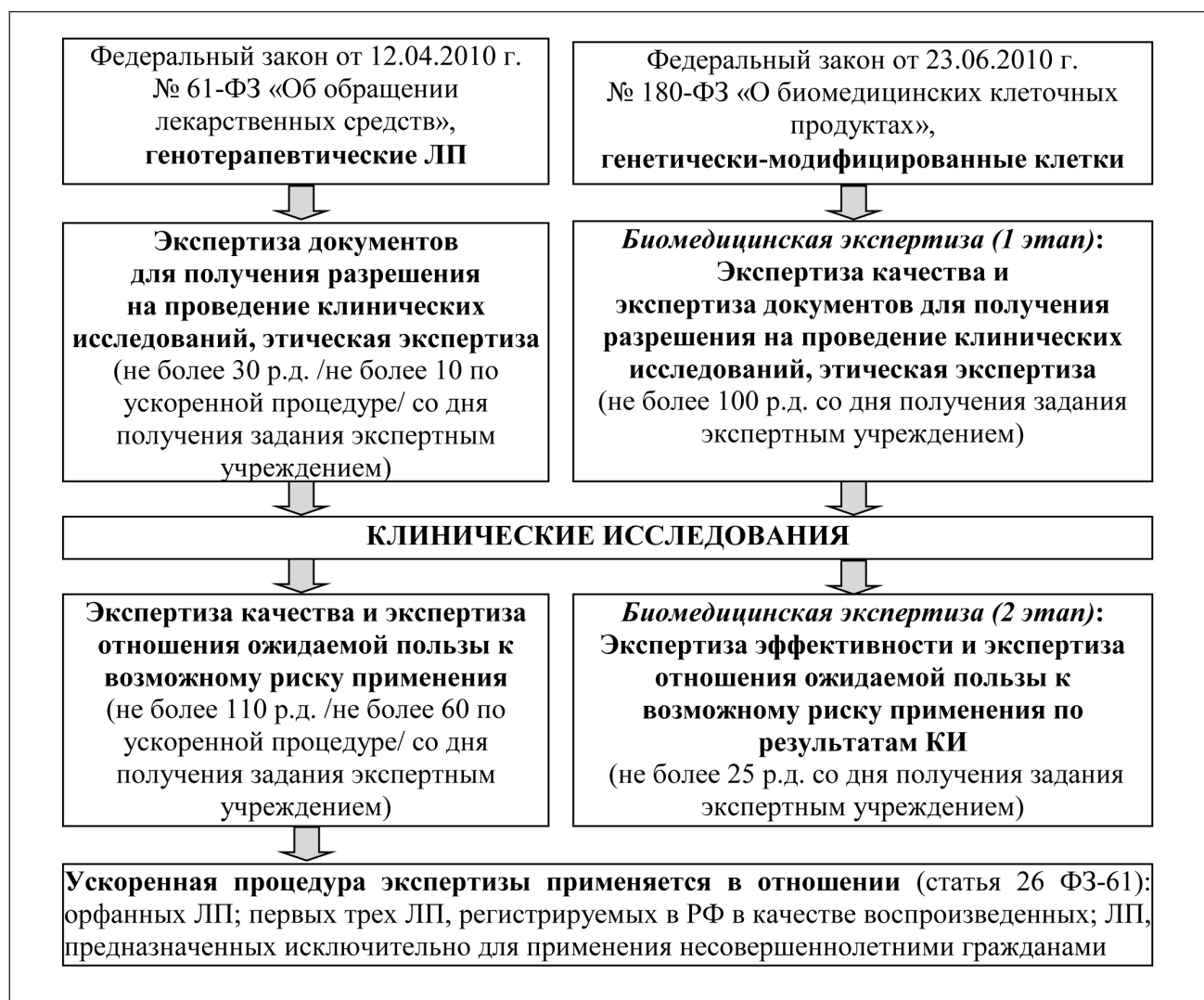


Рис. 1. Особенности государственной регистрации препаратов для генной терапии в РФ.

ние изменений в генетический аппарат соматических клеток человека в целях лечения заболеваний. Генотерапевтические лекарственные средства (ЛС), представляющие собой или включающие в себя рекомбинантную нуклеиновую кислоту, позволяющую осуществлять регулирование, репарацию, замену, добавление или удаление генетической последовательности (генная терапия *in vivo*), являются объектами регулирования ФЗ от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в части разработки, доклинических исследований (ДКИ), КИ и государственной регистрации. ФЗ от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» регулирует разработку, производство, ДКИ, КИ и государственную регистрацию, в том числе, препаратов для генной терапии *ex vivo* — генетически-модифицированных клеток человека.

Принципиальное отличие в регулировании разных типов препаратов генной терапии в РФ (в соответствии с №№ 180-ФЗ и 61-ФЗ) заключает-

ся в видах и последовательности этапов экспертизы при государственной регистрации (рис. 1).

Кроме того, необходимо отметить, что также как и производство лекарственных препаратов (ЛП), производство биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) отнесено к лицензируемым видам деятельности, однако сфера лицензионного контроля (полномочия по выдаче лицензий на производство БМКП) отнесена к функции Росздравнадзора (лицензии на производство ЛС выдает Минпромторг).

На сегодняшний день в мире проводится более 2800 КИ препаратов для генной терапии. Лидерами по КИ препаратов для генной терапии и по проводимым разработкам подобных препаратов на сегодняшний день являются США, где проводится более 1700 КИ, страны Европы (в частности Германия, Великобритания), а также Китай. Почти в 95% проводятся 1–2 фазы КИ, в 5% — 2–3 фазы КИ, постмаркетинговые исследования проводятся лишь для 5 препаратов (дан-



Рис. 2. Клинические исследования препаратов генной терапии.

Таблица 1. Препараты для генной терапии, разрешенные к клиническому применению в мире

Препараты	Страна	Вектор	Год	Стоимость курса лечения
Генная терапия <i>in vivo</i>				
Gendicine	Китай	Аденовирус	2003	н.д.
Oncorine			2005	
Glybera	ЕС	Аденоассоциированный	2012—2017*	1,2 млн. долл.
Imlygic	ЕС, США	Вирус простого герпеса	2015	65 тыс. долл.
Luxturna	США, ЕС	Аденоассоциированный	2017, 2018	850 тыс. долл.
Неоваскулген	Россия	Плазмидная ДНК	2011	Около 100 тыс. руб./уп.
Генная терапия <i>ex vivo</i>				
Strimvelis	ЕС	Ретровирус (гаммаретровирус, лентивирус)	2016	665 тыс. долл.
Kymriah	США, ЕС		2017, 2018	475 тыс. долл.
Yescarta				373 тыс. долл.

Примечание. н. д. — нет данных; * — год окончания маркетинговой авторизации, которая не продлевалась.

ные он-лайн библиотеки Wiley на август 2018 г., <http://www.abedia.com/wiley/indications.php>).

Первое место по количеству КИ занимают препараты генной терапии для лечения онкологических заболеваний (рис. 2); также онкология является первой областью медицины, в которой появились официальные (зарегистрированные) препараты для генной терапии больных [18].

В настоящее время в мире разрешено к применению регуляторными органами 9 препаратов для генной терапии (табл. 1).

Первым коммерческим продуктом для генной терапии в мире стал Gendicine®, разработанный компанией SiBiono GeneTech Co. и одобренный регуляторными органами Китая в 2003 г. для лечения злокачественных новообразований головы и шеи с мутациями гена p53. Препарат представляет собой репликационно-дефектный рекомбинантный аденовирус человека 5 серотипа, в котором область E1a, отвечающая за репликацию аденовируса, заменена на последовательность гена p53 человека дикого типа.

Gendicine применяется путём инъекций непосредственно в опухоль на фоне химиотерапии в течение от 4 до 8 нед. при кратности введения 1

инъекция в неделю. Стандартная доза — 1×10^{12} вирусных частиц. В период с 2004 по 2013 гг. компания SiBiono GeneTech изготовила 41 серию (169 571 флакон) препарата Gendicine. За 12 лет коммерческого использования Gendicine у более чем 30 000 пациентов (10% из которых проживали за пределами Китая) в 30 опубликованных КИ, показана безопасность и эффективность при совмещении с химиотерапией и лучевой терапией по сравнению с использованием только стандартной терапии. Наиболее часто препарат был применен при носоглоточной карциноме. Общая частота ответов, полная ремиссия (CR) + частичная ремиссия (PR) при лечении с Gendicine составляла более 90 %, что значительно выше, чем для стандартного лечения. В дополнение к лечению опухолей головы и шеи, Gendicine успешно применяется для лечения других видов рака на различных стадиях (рак печени, рак легких, рак репродуктивных органов, рак пищеварительного тракта, рак мозга и рак мягких тканей) [19].

В 2005 г. в Китае был разрешён к медицинскому применению препарат Oncorine™ на основе рекомбинантного онколитического аденовируса (H-101 с делецией области E1B-55kDa и частичной де-

лечением области Е3). В ходе КИ Oncorine™ применяли путём внутримышечных и внутриопухолевых инъекций в течение 5 дней каждые 3 недели. Стандартная доза — 5×10^{11} вирусных частиц. При сочетании с цитостатиками лечения объективный эффект был получен у 78 % больных, а у больных контрольной группы (при одной химиотерапии) — только в 39 % случаев. В ходе клинического применения более 600 больных получили лечение препаратом Oncorine™, при этом выраженных побочных эффектов не наблюдалось [20, 21].

Европейское медицинское агентство в 2012 г. одобрило препарат для генной терапии Glybera (alipogene tiparvovec) (uniQure), который представляет собой репликационно-дефектный адено-ассоциированный вирус первого серотипа с геном липопротеинлипазы и предназначен для лечения наследственного дефицита этого фермента при однократном внутримышечном введении в дозе 1×10^{12} геномных копий рекомбинантного вируса на кг массы тела пациента в несколько точек. Учитывая, что препарат предназначен для лечения орфанного заболевания, количество КИ было ограниченным при регистрации: три неконтролируемых открытых КИ на 27 пациентах [22]. Данных о коммерческом применении препарата в открытых источниках не встречается. В конце 2017 г. разработчики Glybera приняли решение не продлевать регистрацию в ЕС из-за отсутствия спроса на лечение данным препаратом и высокой стоимости как самого препарата, так и производственной инфраструктуры.

Препарат IMLYGIC (talimogene laherparepvec) (BioVex, Inc., филиал Amgen Inc.) был одобрен к применению в США и в странах ЕС в октябре 2015 г., представляет собой живой аттенуированный генетически модифицированный репликационно-компетентный вирус простого герпеса 1 типа, экспрессирующий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) человека для лечения больных с нерезектабельными из-за множественности, но доступными для внутриопухолевого введения очагами меланомы кожи и метастатически поражёнными лимфатическими узлами. Безопасность и эффективность применения препарата IMLYGIC оценивали в многоцентровом, открытом, рандомизированном КИ у 295 пациентов с III и IV стадиями меланомы, которая считается не операбельной. В качестве препарата в группе сравнения (141 пациент) использовали ГМ-КСФ. IMLYGIC вводили в очаг поражения в концентрации 10^6 БОЕ/мл в 1-й день, затем в концентрации 10^8 БОЕ/мл на 21-й день и затем каждые 2 нед. в объёме до 4 мл. ГМ-КСФ вводили подкожно в течение 28-дневного цикла, т. е. 125 мкг/м^2 ежедневно в течение 14 дней. Эффективность оценивали по показателю длительного ответа (DRR), определяемому как

процент пациентов с полным или частичным ответом, поддерживаемым непрерывно в течение как минимум 6 мес., который составил 16,3% в группе IMLYGIC и 2,1 % в группе ГМ-КСФ. Медиана времени до ответа составила 4,1 (от 1,2 до 16,7) мес. в группе IMLYGIC. Статистически значимых различий в общей выживаемости между IMLYGIC и ГМ-КСФ не наблюдалось. Серьёзные побочные эффекты отсутствовали [23, 24].

В декабре 2017 г. в США и в сентябре 2018 г. в ЕС разрешён к применению первый генотерапевтический препарат для лечения наследственного заболевания сетчатки глаза — препарат Luxturna (Spark Therapeutics), предназначенный для терапии редкой формы дистрофии сетчатки, вызванной биаллельной мутацией в гене RPE65 (амавроз Лебера). Препарат представляет собой адено-ассоциированный вирусный вектор, несущий нормальную копию гена RPE65 и вводится в виде раствора, содержащего модифицированный вирус, субретинально однократно [25]. Luxturna может быть применена у пациентов, которые имеют жизнеспособные клетки сетчатки [26].

Безопасность и эффективность нового терапевтического метода были продемонстрированы исследованиями на 41 пациенте в возрасте 4—44 лет: у 93% участников КИ наблюдалось улучшение зрения после введения препарата в среднем в течение месяца после применения [27, 28]. В качестве побочных реакций отмечались: покраснение глаз (конъюнктивная гиперемия), катаракта, повышение внутриглазного давления и разрыв сетчатки. Необходимо отметить, что при рассмотрении заявки на регистрацию препарата Luxturna регуляторный орган рассматривал в качестве доказательства эффективности лечения — улучшение в функциональном зрении (т. е., улучшение в выполнении действий, которые требуют визуальной функции, и как следствие, повышение качества жизни) в связи с тем, что при врождённом амаврозе Лебера, возможно, не удастся достичь статистически значимых изменений остроты зрения [26, 29, 30]. Данный подход впоследствии нашёл отражение в проекте Руководства по ускоренным программам рассмотрения препаратов регенеративной медицины для лечения тяжёлых заболеваний [7]. В настоящее время регулятором США одобрено 7 медицинских организаций для применения терапии данным препаратом. 20 марта 2018 г. хирургами детской больницы Лос-Анджелеса (Children's Hospital Los Angeles) была проведена первая процедура коммерческого применения препарата Luxturna™ для восстановления зрения у пациента с дегенерацией сетчатки [31].

Препарат Неоваскулген разработан ОАО «Институт стволовых клеток человека», включён в государственный реестр лекарственных средств

для медицинского применения РФ в 2011 г. и в настоящее время является единственным в мире разрешённым к применению в клинической практике препаратом на основе невирусной ДНК. Неоваскулген предназначен для лечения ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза. Препарат восстанавливает кровообращение, обогащает обеднённые кислородом и питательными веществами клетки и ткани. Препарат представляет собой высокоочищенную кольцевую ДНК, несущую ген факторов роста сосудистого эндотелия 165 [32]. На сегодняшний день представлены результаты 5-летнего сравнения традиционного лечения (на 46 пациентах) и лечения в сочетании с применением препарата генной терапии (46 пациентов). Эффективность лечения препаратом Неоваскулген в сочетании с консервативным лечением выражается в увеличении дистанции безболевого ходьбы в среднем до 500% ($p=0,007$), а также у 65% пациентов получено значительное/умеренное улучшение (уменьшение степени ишемии по классификации А.В. Покровского—Фонтейна или увеличение дистанции безболевого ходьбы более чем на 100% от исходных значений/сохранение прежней степени ишемии с увеличением дистанции безболевого ходьбы от 50 до 100%) по сравнению с улучшением у 3% пациентов, получавших только традиционное лечение [33]. Кроме того, ранее в ходе регистрационного клинического исследования на 100 пациентах (25 из которых составляли контрольную группу без применения генной терапии) было показано увеличение безболевого ходьбы через три года после применения Неоваскулгена на 290% по сравнению с сокращением на 27% данного параметра у пациентов, не получавших препарат [34]. В ходе КИ ClinicalTrials.gov (NCT02369809) на 210 пациентах (контрольная группа, не получавшая Неоваскулген, составляла 60 пациентов, опытная группа ($n=150$) получала лечение препаратом в виде двух внутримышечных инъекций в общей дозе 2,4 мг) с хронической ишемией конечностей II—III стадии в 33 медицинских учреждениях России и Украины были получены следующие результаты: дистанция безболевого ходьбы в опытной группе через 6 мес. после начала исследования увеличилась на 177% ($p=0,0001$), тогда как в контрольной группе среднее значение не изменилось ($p=0,218$); наибольший терапевтический эффект наблюдался при III стадии заболевания; побочных эффектов не зарегистрировано [35].

Препарат для генной терапии *ex-vivo* Strimvelis, разрешённый к медицинскому применению Европейским медицинским агенством в 2016 г. для лечения тяжёлого комбинированного иммунодефицита, связанного с дефектом гена аденозиндезаминазы (ADA-SCID). Препарат представляет со-

бой генетически модифицированные ретровирусным вектором, кодирующим аденозиндезаминазу, гематopoэтические стволовые клетки. КИ проводились в общей сложности на 18 пациентах (2000—2011 гг.), для 10 пациентов результаты были обобщены в 2009 г. и показали улучшение иммунной функции. Результаты наблюдения после лечения всех 18 пациентов в течение среднего периода 6,9 лет (2,3—13,4 лет) показали 100% выживаемость. За первым пациентом были проведены наблюдения в течение 16,5 лет. Основное КИ по изучению эффективности лечения препаратом Strimvelis обобщило данные 12 пациентов от 6 мес. до 6 лет с ADA-SCID. Пациентам, участвовавшим в исследовании, не удалось найти подходящего донора костного мозга, поэтому трансплантация ГСК была невозможна. Все пациенты были живы через 3 года после лечения, 86% из которых не требовалась трансплантация гематopoэтических стволовых клеток или ферментная терапия. Выявленные серьёзные нежелательные явления были преимущественно связаны с восстановлением иммунитета, но не с препаратом [36]. Первый пациент получил коммерческое лечение Strimvelis в марте 2017 г.

В 2017 г. в США и в 2018 г. в ЕС были одобрены два препарата для генной терапии *ex-vivo* на основе технологии химерных антигенных рецепторов (chimeric antigen receptor, CAR-T).

Kymriah (Novartis) — для лечения двух форм рака крови — острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей и молодых людей до 25 лет, а также диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДБККЛ) у взрослых пациентов, которым противопоказана аутологичная трансплантация стволовых клеток. Препарат представляет собой аутологичные Т-клетки, генетически модифицированные лентивирусным вектором, в который встроен ген, ответственный за синтез CAR к CD19 (маркер-мишень В-лимфоцитарных лимфом). Kymriah показан для лечения пациентов, не ответивших на две или более линий терапии. Разовая доза Kymriah может содержать до $2,5 \times 10^8$ CAR-положительных жизнеспособных Т-клеток для внутривенного введения, препарат вводится однократно.

Эффективность препарата в лечении ОЛЛ проверяли в открытом мультицентровом КИ NCT02228096. Из 63 пациентов в возрасте 3—23 года с ОЛЛ 52 человека (83%) достигли полной или частичной ремиссии заболевания в течение 29 дней (среднее значение), у 13 из которых отмечалось развитие рецидива. Оценка эффективности препарата Kymriah для лечения ДБККЛ (КИ NCT02445248) проводилась на 68 пациентах: 50% пациентов имели полный или частичный ответ в среднем через 0,9 мес. (0,7—3,3 мес.). Наиболее распространённым (более чем в 70% случаях) тяжёлым серьёзным нежелательным явлением был син-

дром высвобождения цитокинов (высокая температура, затруднённое дыхание, озноб/судороги, тошнота, рвота, боли в мышцах, суставах, снижение артериального давления, головокружение). В общем случае при КИ Kymriah сообщалось об 11 случаях смерти пациентов: семь случаев были связаны с болезнями, три были связаны с инфекциями, а один — с внутричерепным кровоизлиянием. Два случая смерти пациентов произошли в течение месяца после применения препарата (один пациент умер от синдрома высвобождения цитокинов и прогрессивного лейкоза, а второй после синдрома высвобождения цитокинов в результате развития коагулопатии, почечной недостаточности и кровоизлияний). Через 12 мес. после лечения пациентов с ОЛЛ процент выживания составил 70%, пациентов с ДБККЛ — 40%. Большинство пациентов, ответивших на лечение Kymriah, сохраняли ответ после 19 мес. [37, 38].

Yescarta (Kite Pharma, Gilead co) предназначен для генной терапии В-клеточной лимфомы. Также как и в случае Kymriah основан на использовании генетически-модифицированных Т-клеток, синтезирующих CAR-T. По решению регулятора, новая CAR-T терапия может использоваться для лечения взрослых пациентов, не ответивших минимум на два курса стандартной терапии.

Безопасность и эффективность Yescarta изучали в мультицентровых КИ NCT02348216 (около 100 участников) при внутривенном введении препарата в дозе 2×10^6 CAR-положительных жизнеспособных Т-клеток/кг. Средний возраст в исследуемой популяции составил 58 лет (диапазон: от 23 до 76 лет); 68% были мужчины. Полная ремиссия после терапии Yescarta наблюдалась в 51% случаев в течение в среднем 2,1 мес. (от 1,6 до 5,3 мес.). Среди серьёзных нежелательных реакций, также как и в случае с Kymriah, наиболее часто встречается синдром высвобождения цитокинов. В КИ было зарегистрировано 34 случая смерти пациентов, 4 из которых были связаны с препаратом [39, 40].

Необходимо также отметить ещё один препарат Zalmoxis (MolMed S.p.A.) на основе аллогенных Т-клеток, генетически модифицированных репликационно-дефектным γ -ретровирусным вектором, кодирующим укороченную последовательность рецептора фактора роста нервов человека (Δ LNGFR) и последовательность гена тимидинкиназы вируса простого герпеса I типа (HSV-TK Mut2), который применяется в качестве вспомогательной терапии при лечении пациентов больных лейкоемией или лимфомами после трансплантации ГСК для восстановления иммунной системы пациента. Zalmoxis получил условную маркетинговую авторизацию ЕМА в 2016 г. При рассмотрении «прямой» связи между эффектом и используемой генетической последовательностью

(или экспрессируемым продуктом) данный препарат был классифицирован как препарат терапии соматическими клетками, учитывая что лечение было вспомогательным. Однако необходимо отметить, что к препаратам терапии генетически модифицированными соматическими клетками могут также относиться большинство принципов и требований, как правило, касающихся препаратов генной терапии (т.е. классификация не освобождает от выполнения релевантных и применимых регуляторных требований, применяемых по отношению к препаратам, классифицированным как препараты для генной терапии) [41].

Результаты КИ для 37 пациентов, получивших лечение Zalmoxis (23 из основного исследования NCT00423124 и 14 из текущего исследования NCT00914628) были сопоставлены с показателями из базы данных 140 пациентов, которым была выполнена трансплантация ГСК ранее. При ретроспективном сравнении были получены следующие результаты: число пациентов, которые выжили через год после применения препарата составило 51% по сравнению с 34–40% пациентов, которые не получали Zalmoxis. Наиболее частыми нежелательными явлениями было возникновение инфекционных заболеваний [42].

Механизмы приоритетного рассмотрения препаратов для генной терапии

На сегодняшний день мировые научные подходы, используемые при вводе в обращение препаратов генной и клеточной терапии базируются на взаимодействии спонсоров (разработчиков) подобных препаратов с регуляторными органами, начиная с ранних стадий разработки, представлением и согласованием программ ДКИ и КИ в рамках научного консультирования [5] и программ поддержки инновационных ЛС, и включают [6–8]:

1. Присвоение препаратам особого статуса для приоритетного рассмотрения и ускоренного ввода в медицинскую практику (табл. 2). В РФ на сегодняшний день подобные механизмы отсутствуют, за исключением ускоренной процедуры рассмотрения при экспертизе, которая может быть применена для генотерапевтических препаратов в некоторых случаях (см. рис. 1).

2. Совершенствование нормативной базы в соответствии с накопленным опытом. Например, на сайте американского регулятора в июле–августе 2018 г. опубликованы проекты руководств, касающиеся тех или иных аспектов разработки, проведения КИ, ДКИ препаратов для генной терапии, например:

- а) Проект руководства по долгосрочным наблюдениям [43], в частности, содержит алгоритм

Таблица 2. Механизмы приоритетного (ускоренного) рассмотрения препаратов для генной терапии [6–9]

Страна	Механизм/год начала применения	Условие для приоритетного рассмотрения препарата	Примеры препаратов	
			разрешенных к применению	на рассмотрении [46]
США	1) Приоритетное рассмотрение (Priority Review designation) заявки на лицензирование препаратов для лечения орфанных заболеваний/ с 1997 г.	Fast Track designation/ с 1997 г.	IMLYGIC [23]	ADVM-022 (Adverum Biotechnologies) (2018) — для лечения возрастной макулярной дегенерации сетчатки. FCX-013 (Fibrocell) (2018) — для лечения склеродермии. AAV-CNGB3(Meira GTx) (2018) — для лечения ахроматопсии, ассоциированной с дефектом гена CNGB3
	2) Ускоренное утверждение (Accelerated Approval) препаратов для лечения жизнеугрожающих состояний, орфанных и онкологических заболеваний/ с 1992 г.	Breakthrough Therapy designation/ с 2012 г.	Kymriah [47], Yescarta [48], Lixtuga [27]	Н.д.
		Regenerative Medicine PM; предназначен для лечения/улучшения серьёзного состояния; препарат может удовлетворить необеспеченные медицинские потребности конкретного состояния с 2016 г.	Нет (по состоянию на 26 октября 2018 г.) [49]	AT132 (Audentes Therapeutics) (2018) — для лечения X-сцепленной миопатии
Страны ЕС		PRIME/ с 2016 г.	Kymriah, Yescarta	В 2017–2018 гг. комитетом по передовой терапии (CAT) (первые препара- определены для приоритетного рассмотрения: статусом PRIME, то вируса и аденовируса для лечения гемофилии А (BMN 270), гемофилии В (PF-06838435/SPK-9001, AMT-060, к применению AMT-061), спинальной мышечной атрофии у детей (AMT-060, AMT-061), ахроматопсии (AAV2/8-hCARp.hCNGB3); — препараты для генной терапии <i>ex vivo</i> на основе Т-клеток, трансдуцированных лентивирусными векторами для лечения например β- талассемии (Lentiglobin), а также препараты на основе технологии химерных антигенных рецепторов (JCAR017, bb2121)
	Япония	SAKIGAKE/ с 2016 г.	Forerunner review assignment/ с 2016 г.	Нет — препарат CTL019 (Novartis) на основе CAR-T (2016); — онколитический генно-модифицированный вирус простого герпеса I типа для лечения злокачественных глиом (2016)
Южная Корея	Программы расширенного доступа, ускоренного одобрения или предварительного рассмотрения	Препараты: — для лечения генетических, онкологических заболеваний, иммунодефицитных и других жизнеугрожающих состояний; — для лечения заболеваний, не отвечающих на стандартную терапию или при прогнозе большей эффективности генной терапии по сравнению с другими методами лечения	Нет	Н.д.

Таблица 3. Аспекты регулирования препаратов генной терапии в США (примеры) [23, 27, 45, 46]

Этап	Kymriah	Yescarta	Luxturna	IMLYGIC
Консультации в рамках предварительного рассмотрения	2 (2013, 2014 гг.)	—	1 (2005 г.)	—
Заявка на исследование нового ЛС (IND)	2014 г.	2014 г.	2007 г.	2008 г. (III фаза КИ)
Присвоение статуса препарата для лечения орфанного заболевания	2014 г.	2014 г., 2016 г.	2016 г.	2011 г.
Присвоение статуса: Fast Track designation (FTd)/ Breakthrough Therapy designation	2016 г. (BTd)	2015 г. (BTd)	2014 г. (BTd)	2011 г. (FTd)
Количество промежуточных встреч (pre-BLA) с регуляторным органом (предоставление и оценка промежуточных результатов ДКИ и КИ)	5 (3 — 2016 г., 2 — 2017 г.)	4 (2 — 2016 г., 2 — 2017 г.)	3 (1 — 2016 г., 2 — 2017 г.)	5 (3 — 2014 г., 2 — 2015 г.)
Заявка на регистрацию (BLA)	28.03.2017	31.03.2017	14.07.2017	11.2014
Регистрация препарата	03.10.2017	29.11.2017	12.01.2018	04.2015
Период активного регулирования	4,5 года	3 года	более 12 лет	более 7 лет

Примечание. Жирным шрифтом выделены годы начала периода активного регулирования, регистрации и его продолжительность.

включения долгосрочных КИ в программу, примеры использования данных доклинического изучения для оценки рисков отложенных нежелательных явлений. Долгосрочные наблюдения необходимы для препаратов генной терапии:

- 15 лет для интеграционных векторов, таких как гамма-ретровирусные и лентивирусные векторы, и элементов транспозонов;
- до 15 лет для продуктов, полученных на основе технологий редактирования генома;
- до пяти лет для векторов на основе аденоассоциированного вируса.

б) В проекте руководства «Тестирование продукта генной терапии при производстве и наблюдении за пациентами после применения препаратов генной терапии на основе ретровирусов на предмет наличия репликационно-компетентного ретровируса (RCR)» [44] представлены рекомендации по интервалам мониторинга пациентов на наличие ретровирусной инфекции после введения препаратов генной терапии: во время предварительного лечения, а затем тестирование в течение трёх, шести и двенадцати месяцев после лечения и ежегодно в течение пятнадцати лет. Однако, если в течение первого года после лечения, все анализы окажутся отрицательными, сбор последующих ежегодных проб может быть прекращён. Для проведения тестирования рекомендуется два метода, которые в настоящее время используются для выявления признаков ретровирусной инфекции у пациентов:

- серологическое обнаружение специфичных для RCR антител;
- анализ моноклеаров периферической крови пациента методом ПЦР на последовательности ДНК, специфичные для RCR.

в) Проект руководства по генной терапии редких заболеваний [45] был разработан вследствие ограниченной численности пациентов с редкими заболеваниями и небольшого количества произведённых партий, что может затруднить

следование традиционным стратегиям разработки продуктов. Регуляторный орган в рамках консультаций перед подачей заявки на исследование нового ЛС рассматривает разработку конкретных продуктов, обращая внимание на следующее:

- вариабельность продуктов, которая зависит от различий клеток, получаемых от разных индивидов, что может оказывать влияние на интерпретируемость результатов исследований небольших по количеству пациентов редких заболеваний;

— анализ функциональной активности продукта, устойчивости, стабильности имеет решающее значение для обеспечения сопоставимости после изменений в производственном процессе, поэтому рекомендуется проводить оценку нескольких характеристик продукта;

— ограниченная доступность исходных материалов (например, аутологичных клеток) и стандартных образцов для разработки подходящих анализов для определения критических параметров качества могут затруднять исследования по сопоставимости и валидации процесса. Разработчики должны продемонстрировать сопоставимость продуктов при масштабировании производства до начала клинических испытаний.

Несмотря на существующие механизмы приоритетного рассмотрения препаратов генной терапии в целях коммерциализации, сроки активного регулирования (взаимодействия разработчиков с регуляторными органами для получения маркетинговой авторизации) остаются достаточно продолжительными, учитывая предназначение и сложность состава таких препаратов (табл. 3).

Что касается ЕС, то всем зарегистрированным препаратам генной терапии был присвоен статус «для лечения орфанных заболеваний». Препарат Strimvelis рассматривался регуляторным органом в общем порядке без применения приоритетных механизмов. В ходе фаз активного регулирования (с 2014 по 2017 гг.) препаратов

Kymriah и Yescarta европейским регуляторным органом было проведено 5 и 4 научных консультаций, соответственно.

Заключение

Таким образом, в настоящее время опыт применения в медицинской практике зарегистрированных препаратов генной терапии ограничивается преимущественно клиническими предрегистрационными исследованиями. Данных о коммерческом использовании таких препаратов на сегодняшний день в открытых источниках информации практически не содержится, за исключением единичных сообщений. Это объясняется в первую очередь особенностями разработки (проведение ДКИ и КИ) и назначением препаратов генной терапии — для лечения тяжёлых (в основном жизнеугрожающих) генетических и онкологических заболеваний. КИ препаратов генной терапии, как правило, проводятся на небольшом числе пациентов, а исследования долгосрочной эффективности проводятся уже после их регистрации. На сегодняшний день для большинства препаратов генной терапии отсутствуют исследова-

ования долгосрочной эффективности и безопасности. Однако при оценке отдалённых последствий применения препаратов генной терапии необходимо учитывать, что и традиционные эффективные методы лечения могут обладать негативными отсроченными реакциями. Сдерживающим фактором коммерческого применения препаратов генной терапии является также их высокая стоимость. Что касается вывода на рынок препаратов генной терапии, то в мире существуют приоритетные программы рассмотрения подобных препаратов, несмотря на которые продолжительность активного регулирования может составлять от 3 до 15 лет. Кроме того, важную роль при этом играет и взаимодействие разработчиков препаратов генной терапии с регуляторными органами в рамках научного консультирования (ЕС) и предрегистрационных встреч (США).

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учёта НИР АААА-А18-118021590045-2).

ЛИТЕРАТУРА

- Ginn S.L., Amaya A.K., Alexander I.E., Edelstein M., Abedi M.R. Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update. *J Gene Med* 2018; 20: e3015.
- Горяев А.А., Савкина М.В., Мефед К.М., Бондарев В.П., Меркулов В.А., Тарасов В.В. Редактирование генома и биомедицинские клеточные продукты: современное состояние, безопасность и эффективность. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. — 2018. — Т. 18. — № 3. — С. 140–149. / Goryaev A.A., Savkina M.V., Mefed K.M., Bondarev V.P., Merkulov V.A., Tarasov V.V. Redaktirovanie genoma i biomeditsinskie kletochnye produkty: sovremennoe sostoyanie, bezopasnost' i effektivnost'. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* 2018; 18: 3: 140–149. [in Russian]
- Morinet F., Larghero J. *Ex vivo* gene therapy in France. *Curr Res Transl Med* 2016; 64: 3: 121.
- Yamamoto M., Tani K. Current status and recent advances of gene therapy in hematological diseases. *Int J Hematol* 2016; 104: 4–5.
- EMA/630043/2008; 25 January 2018. Procedural advice on the evaluation of advanced therapy medicinal product in accordance with Article 8 of Regulation (EC) No 1394/2007. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/procedural-advice-evaluation-advanced-therapy-medicinal-product-accordance-article-8-regulation-ec/2007_en.pdf.
- European Medicines Agency Guidance for Applicants Seeking Access to PRIME Scheme (EMA/191104/2015). European Medicines Agency; 2018. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/03/WC500202630.pdf
- Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research; 2017. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM585414.pdf>.
- Strategy of SAKIGAKE. Leading the world in the practical application of innovative medical products and devices, 17 June, 2014. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/dl/140729-01-01.pdf>.
- Han E., Shin W. Regulation of Cell Therapy Products in Korea. *ISBT Science Series* 2015; 10: S1: 129–133.
- EMA-H-19984/03 Rev. 77, Human Medicines Evaluation Division, 15 August 2018. European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralized procedure. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-post-authorisation-procedural-advice-users-centralised-procedure_en.pdf.
- 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. Available from: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1/index_en.htm.
- US FDA. Guidance for Industry. Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy. US Department of Health and Human Services, Rockville, MD, USA, 1, 30 (1998). Available from: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm081670.pdf>.
- CPMP/BWP/3088/99. Примечание к руководству по качеству, доклиническим и клиническим исследованиям препаратов для переноса генов. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/note-guidance-quality-preclinical-clinical-aspects-gene-transfer-medicinal-products_en.pdf. / CPMP/BWP/3088/99. Primechanie k rukovodstvu po kachestvu, doklinicheskim i klinicheskim issledovaniyam preparatov dlya perenosa genov. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/note-guidance-quality-preclinical-clinical-aspects-gene-transfer-medicinal-products_en.pdf. [in Russian]
- SFDA. Guidance for application of clinical trials for human gene therapy. Beijing: 1999 May 1.
- Pharmaceutical administration and regulations in Japan. Available from: <http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2017.pdf>.
- Joung J. Understanding the basis of framework and process in Asia for advanced therapies/ Update from Korea MFDS. Advanced Therapies Workshop, Centre of Regulatory Excellence, Duke-NUS Medical School, 17–19 July, 2017.
- Ghani A. Malaysia's frame work for regulating advanced therapy. Advanced Therapies Workshop, Centre of Regulatory Excellence, Duke-NUS Medical School, 17–19 July, 2017.
- Немцова Е.Р., Безбородова О.А., Якубовская Р.И., Каприн А.Д. Генно-терапевтические препараты в онкологии: современное состояние. Исследования и практика в медицине. — 2016. — Т. 3. — №4. — С. 33–43. / Nemtsova E.R., Bezborodova O.A., Yakubovskaya R.I., Kaprin A.D. Genno-terapevticheskie preparaty v onkologii: sovremennoe sostoyanie. *Issledovaniya i praktika v meditsine* 2016; 3: 4: 33–43. [in Russian]
- Zhang W.W., Li J., Li D., Li X. et al. The first approved gene therapy product for cancer Ad-p53 (Gendicine): 12 years in the clinic. *human gene therapy*. © Mary Ann Liebert Inc DOI: 10.1089/hum.2017.218.
- Kaptein L.C.M., Li Y., Wagemaker G. Gene Therapy in China. From a Dutch perspective, 2010. Available from: <http://www.genetherynet.com/download/GeneTherapy-in-China-Dutch-Perspective.pdf>.
- Li J. L., Liu H. L., Zhang X. R., Xu J. P., Hu W. K., Liang M. et al. A phase I trial of intratumoral administration of recombinant oncolytic adenovirus overexpressing HSP70 in advanced solid tumor patients. *Gene Ther* 2009; 16: 3: 376–382.

22. Summary of product characteristics. Glybera. European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/glybera-epar-product-information_en.pdf.
23. Summary Basis for Regulatory Action: IMLYGIC. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM473103.pdf>.
24. Summary of product characteristics. IMLYGIC. European Medicines Agency. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002771/WC500201079.pdf.
25. Luxturna. Highlights of prescribing information. Available from: http://sparktx.com/LUXTURNA_US_Prescribing_Information.pdf.
26. Russell S., Bennett J., Wellman J.A. et al. Efficacy and safety of voretigene neparovector (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 10097: 849–860.
27. Summary Basis for Regulatory Action: LUXTURNA. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM592083.pdf>.
28. EMA/479502/2018. Summary of opinion. Luxturna. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004451/WC500255715.pdf.
29. Bennett J., Wellman J., Marshall K.A. et al. Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: A follow-on phase 1 trial. *Lancet* 2016; 388: 10045: 661–672.
30. Weleber R.G., Pennesi M.E., Wilson D.J. et al. Results at 2 years after gene therapy for RPE65-deficient Leber congenital amaurosis and severe early-childhood-onset retinal dystrophy. *Ophthalmology* 2016; 123: 7: 1606–1620.
31. Children's Hospital Los Angeles: <https://www.chla.org/press-release/children-s-hospital-los-angeles-treats-first-patient-the-west-coast-using-gene-therapy>.
32. Деев Р.В. Генная терапия в России: три года опыта. *Химия и жизнь*. — 2013. — № 12. — С. 26–29. / Deev R.V. Gennaya terapiya v Rossii: tri goda opyta. *Khimiya i zhizn'* 2013; 12: 26–29. [in Russian]
33. Червяков Ю.В., Власенко О.Н. Эффективность генной терапии и стандартного консервативного лечения хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза. *Вестник хирургии*. — 2018. — Т. 177. — № 2. — С. 64–69. / Chervyakov YU.V., Vlasenko O.N. Effektivnost' gennoy terapii i standartnogo konservativnogo lecheniya khronicheskoy ishemii nizhnikh konechnostey ateroskleroticheskogo geneza. *Vestnik khirurgii* 2018; 177: 2: 64–69. [in Russian]
34. Деев Р.В., Калинин Р.Е., Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Плакса И.Л., Мжаванадзе Н.Д., Поздеев Д.В., Далгатов Г.Д., Исаев А.А. Отдалённые результаты применения при хронической ишемии нижних конечностей вследствие облитерирующего атеросклероза. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. — 2015. — Т. 8. — № 4. — С. 43–49. / Deev R.V., Kalinin R.E., Chervyakov Yu.V., Staroverov I.N., Plaksa I.L., Mzhavanadze N.D., Pozdeev D.V., Dalgatov G.D., Isaev A.A. Otdalennyye rezul'taty primeneniya pri khronicheskoy ishemii nizhnikh konechnostey vsledstvie obliteriruyushchego ateroskleroza. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* 2015; 8: 4: 43–49. [in Russian]
35. Deev R., Plaksa I., Bozo I., Isaev A. Results of an international postmarketing surveillance study of pl-vegfl65 safety and efficacy in 210 patients with peripheral arterial disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017; 17: 235–242.
36. Summary of product characteristics. Strimvelis. European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/stirimvelis-epar-product-information_en.pdf.
37. Summary basis for regulatory action. KYMRIAH. Food and Drug Administration, 2018. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM606836.pdf>.
38. Assessment report. Kymriah (EMA/462626/2018). European Medicines Agency, 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf.
39. Summary basis for regulatory action. YESCARTA. Food and Drug Administration, 2017. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM584335.pdf>.
40. Assessment report. Yescarta (EMA/CHMP/396710/2018). European Medicines Agency, 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf.
41. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. — EMA/CAT/600280/2010.
42. Summary of product characteristics. Zalmoxis. European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zalmoxis-epar-product-information_en.pdf.
43. Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products / Draft Guidance for Industry, July 2018. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM610797.pdf>.
44. Testing of Retroviral Vector-Based Human Gene Therapy Products for Replication Competent Retrovirus During Product Manufacture and Patient Follow-up / Draft Guidance for Industry. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM610800.pdf>.
45. Human Gene Therapy for Rare Diseases / Draft Guidance for Industry. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM610802.pdf>.
46. The Alliance for Regenerative Medicine, Q3 2018 Data Report, Highlighting Sector Trends and Metrics. Available from: http://alliancerm.org/wp-content/uploads/2018/10/ARM_Q3_2018_Web-1.pdf.
47. Summary Basis for Regulatory Action: Kymriah. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM577221.pdf>.
48. Summary Basis for Regulatory Action: Yescarta. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM584335.pdf#46>.
49. CBER Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT) Approvals. Available from: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ucm587023.htm>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мельникова Е. В. — к. б. н., главный эксперт лаборатории биомедицинских клеточных продуктов ИЦЭКЛС ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, Москва

Меркулова О. В. — к. м. н., ведущий эксперт лаборатории биомедицинских клеточных продуктов ИЦЭКЛС ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, Москва

Чапленко А. А. — эксперт 2 категории лаборатории биомедицинских клеточных продуктов ИЦЭКЛС ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, Москва

Рачинская О. А. — к. б. н., эксперт 1 категории лаборатории биомедицинских клеточных продуктов ИЦЭКЛС ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, Москва

Меркулов В. А. — д. м. н., проф., заместитель генерального директора ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, Москва