



Минпромторг
России



Правовое положение препаратов генной и клеточной терапии

Барановский Д.С., Клабуков И.Д., Шегай П.В., Каприн А.Д.

БАРАНОВСКИЙ ДЕНИС СТАНИСЛАВОВИЧ

к.м.н., Руководитель Научно-производственного комплекса биотехнологий ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Лекарственный препарат на основе соматических клеток (препарат для терапии соматическими клетками) – биологический лекарственный препарат, содержащий клетки или ткани ... с целью лечения, профилактики или диагностики заболевания посредством фармакологического, иммунологического или метаболического действия входящих в состав лекарственного препарата клеток или тканей.

Решение Совета ЕЭК от 22.05.2023 № 60 "О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения"



Основные направления развития клеточной терапии в мире:

- Т-лимфоциты с химерным антигенным рецептором (CAR-T);
- хондросферы;
- лимбальные стволовые клетки
- активированные цитокинами Т-киллеры;
- кератиноциты;
- мезенхимальные стромальные клетки (МСК).



Комбинированная терапия

Препараты тканевой инженерии

Препараты для терапии соматическими клетками

Генотерапия

Регистрируемые препараты

Биомедицинские клеточные продукты (БМКП) — только уже выданные регистрационные удостоверения, действительны не позднее 31 декабря 2025 г.

Федеральный закон от 23 июня 2016 г. N 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах».

Биотехнологические лекарственные препараты (БТЛП)

Федеральный закон от 12 апреля 2010 года N 61-ФЗ, ред. от 30 января 2024.

Высокотехнологичные лекарственные препараты (ВТЛП)

Решение Совета ЕЭК N 78, ред. от 17.03.2022.
Федеральный закон от 12 апреля 2010 года N 61-ФЗ, ред. от 30 января 2024.

Не подлежат регистрации

Биомедицинские клеточные продукты (БМКП), предназначенные для исполнения индивидуального медицинского назначения.

Федеральный закон N 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах»

Биотехнологические лекарственные препараты (БТЛП), предназначенные для применения в соответствии с индивидуальным медицинским назначением (...), имеющие в своем составе соединения, синтезированные по результатам генетических исследований материала.
Федеральный закон N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Минимально манипулированные клетки

Приказ Минздрава РФ от 27.10.2020 №1158н/2
[о дополнении перечня объектов трансплантации ...].

Медицинская технология — только уже выданные бессрочные разрешения, выдавались в период с 2007 по 2012 гг.

Минимально манипулированные клетки



ФЗ №4180-1 "О трансплантации органов и (или) тканей человека"

(с изменениями и дополнениями от 1 мая 2022 г.);

приказ Минздрава РФ от 27.10.2020 №1158н/2 ["О дополнении перечня объектов трансплантации (...)]

Дополнить перечень объектов трансплантации, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации и Российской академии наук от 4 июня 2015 г.

№ 306н/3, пунктом 25 следующего содержания:

«25. Клетки, предназначенные для замещения (выполнения) присущих им функций

в организме, которые получены (заготовлены) из биологического материала **в результате**

его измельчения, гомогенизации, энзиматической обработки, удаления нежелательных компонентов, селективного отбора клеток, и (или) их обработки с целью удаления консервирующих (пресервирующих) агентов в случае их хранения и которые не содержат иных субстанций (объектов) за исключением воды, кристаллоидов, стерилизующих, консервирующих и (или) пресервирующих агентов, а также биологический материал для их получения (заготовки)».



Перечень допустимых манипуляций строго ограничен приказом МЗ РФ

Не подлежат культивированию *in vitro*

НЕ являются лекарственным препаратом.

НЕ являются БМКП.

НЕ подлежат регистрации

Продукт изготавливается для индивидуального применения у конкретного пациента?

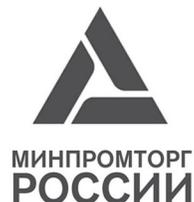
НЕТ

Федеральный закон N 61-ФЗ
«Об обращении лекарственных средств»

Высокотехнологичный лекарственный препарат (ВТЛП) - генотерапевтический лекарственный препарат для медицинского применения, или лекарственный препарат на основе соматических клеток для медицинского применения, или тканеинженерный лекарственный препарат

Подлежит регистрации.

Лицензирование производства



ДА

Федеральный закон N 180-ФЗ
«О биомедицинских клеточных продуктах»

Комплекс, состоящий из клеточной линии и вспомогательных веществ либо ... в сочетании с прошедшими государственную регистрацию лекарственными препаратами для медицинского применения, и (или) фармацевтическими субстанциями, .., и (или) медицинскими изделиями.

НЕ является лекарственным препаратом.

НЕ подлежит регистрации

Разрешение на производство



ФЕДЕРАЛЬНАЯ
СЛУЖБА
ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Федеральный закон от 23 июня 2016 г. N 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах», ред. от 4 августа 2023 г. N 466-ФЗ

“К БМКП не относятся объекты трансплантации, а также ВТЛП, включая генно-терапевтические лекарственные средства, подлежащие регистрации”.

БМКП не являются лекарственными препаратами

Государственной регистрации НЕ подлежат:

БМКП предназначенные для исполнения индивидуального медицинского назначения, специально произведенного для отдельного пациента.



Главная — О компании — Пресс-центр — ГЕНЕРИУМ первым в России получил регистрационное удостоверение на биомедицинский клеточный продукт

ГЕНЕРИУМ первым в России получил регистрационное удостоверение на биомедицинский клеточный продукт

19.01.2024

Первый в России биомедицинский клеточный продукт (БМКП) зарегистрирован компанией ГЕНЕРИУМ под торговым наименованием «Изитенс». Он представляет собой аутологичный продукт на основе собственной кожи пациента, который используется для восстановления тканей, и предназначен для заживления ран площадью дефекта до 10 кв. см.

Регистрационные удостоверения биомедицинских клеточных продуктов, выданные в соответствии с настоящим Федеральным законом, действительны до окончания срока их действия, но не позднее 31 декабря 2025.

Федеральный закон от 23 июня 2016 г. N 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах»

Препарат изготавливается для индивидуального применения у конкретного пациента?

НЕТ

Федеральный закон N 61-ФЗ
«Об обращении лекарственных средств»

Высокотехнологичный лекарственный препарат (ВТЛП) - генотерапевтический ЛП для медицинского применения, или лекарственный препарат на основе соматических клеток для медицинского применения, или тканеинженерный лекарственный препарат (препарат тканевой инженерии)

Подлежит регистрации.

ДА

Федеральный закон N 61-ФЗ
«Об обращении лекарственных средств»

Биотехнологические лекарственные препараты (БТЛП) - ЛП, производство которых осуществляется с использованием биотехнологических процессов и методов

НЕ подлежит регистрации, если:

Предназначен для применения в соответствии с индивидуальным медицинским назначением и имеет в своем составе соединения, синтезированные по результатам генетических исследований материала пациента

Правовая коллизия нерегистрируемых ЛП: ВТЛП и БТЛП



Решение Совета ЕЭК N 78, с изменениями на 29 мая 2024 года

5.1. В случаях и порядке, предусмотренных законодательством государств-членов, допускается применение нерегистрируемых лекарственных препаратов

Высокотехнологичные лекарственные препараты (ВТЛП)

...изготавливаемые на нерутинной основе и применяемые на территории того же государства-члена в стационаре в целях исполнения индивидуального медицинского назначения...

Законодательство РФ: Федеральный закон N 61-ФЗ Глава 6, статья 13, ч.5. (Государственной регистрации не подлежат) НЕ содержит в перечне нерегистрируемых препаратов ВТЛП

Федеральный закон N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» с изменениями от 30.01.2024 (N 1-ФЗ, вступает в силу 01.09.2024)

статья 13, ч.5. Государственной регистрации не подлежат:

п.8. биотехнологические лекарственные препараты (БТЛП), предназначенные для применения в соответствии с индивидуальным медицинским назначением и специально изготовленные для конкретного пациента непосредственно в медицинской организации.....";

статья 3, ч.4.: Если международным договором Российской Федерации, международными договорами и актами, составляющими право Евразийского экономического союза, **установлены иные правила, чем те, которые предусмотрены настоящим Федеральным законом, применяются правила международного договора, правила, содержащиеся в актах, составляющих право Союза."**

Право Союза: Решение Совета ЕЭК НЕ содержит в перечне нерегистрируемых препаратов БТЛП



**2004- 2012 гг. Разрешение
Росздравнадзора на применение
новой медицинской технологии
(с 2007 действует бессрочно)**

Всего было выдано
16 бессрочных разрешений на получение
(культивирование), хранение, транспортировку
и применение клеточных препаратов

Выжившие разрешения:

1. SPRS-терапия (ПАО ИСКЧ)
2. Дендритно-клеточные вакцины (НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова)
3. Терапия кардиомиобластами, ММСК (НМИЦ Радиологии Минздрава России)



Производство БМКП и БТЛП “point-of-care”



Компактные чистые помещения



Germfree (США)



Orgenesis (США)



Technozerg (Россия)

Изоляторы



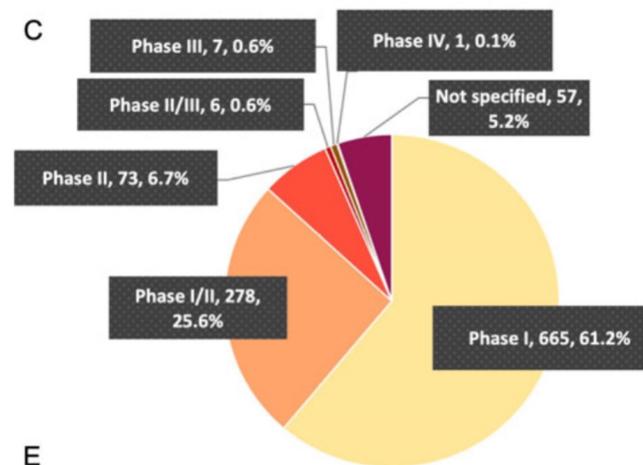
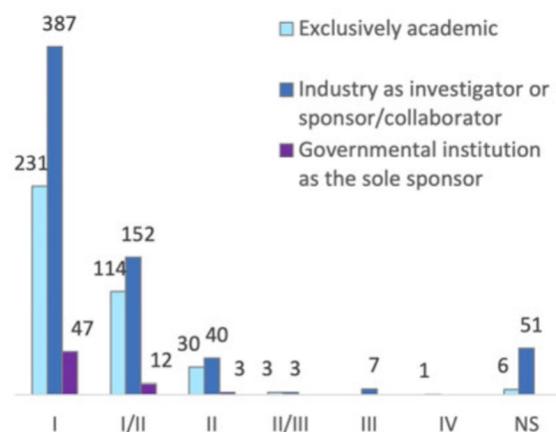
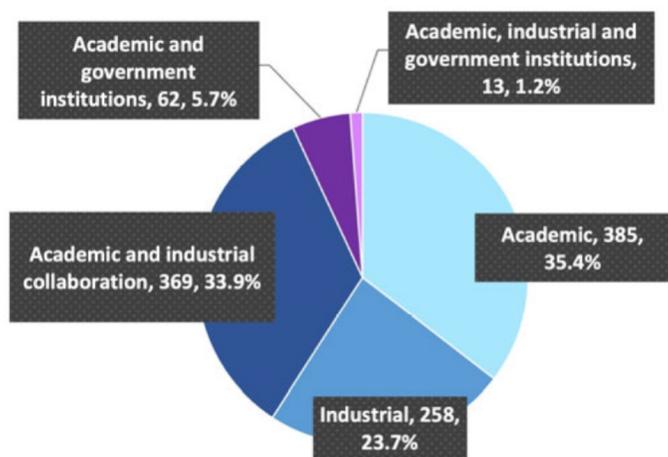
Проект CLIC-01 - производство т.н. “академических” CD19 CAR-T в Канаде

*“...некоммерческая академическая платформа для комплексного производства клеток CAR-T в рамках государственной системы здравоохранения Канады” *.*

Производство препаратов CAR-T клеточной терапии в КНР для клинических исследований (зарегистрировано более 240 клинических исследований)

* Kekre, N., Hay, K. A., Webb, J. R., Mallick, R., Balasundaram, M., Sigrist, M. K., ... & Holt, R. A. (2022). CLIC-01: Manufacture and distribution of non-cryopreserved CAR-T cells for patients with CD19 positive hematologic malignancies. *Frontiers in Immunology*, 13, 7750.

Распределение финансирования клинических исследований ВТЛП на примере CAR-T



* Wang, V., Gauthier, M., Decot, V., Reppel, L., & Bensoussan, D. (2023). Systematic Review on CAR-T Cell Clinical Trials Up to 2022: Academic Center Input. *Cancers*, 15(4), 1003.

Около 2/3 всех исследований CAR-T финансируются **при участии академических центров.**

До 70% исследований I/II фазы финансируются исключительно данными центрами.

Более 60% всех исследований CAR-T в мире находились в I фазе (по состоянию на 2022 г.).

Препараты, произведенные в рамках т.н. “госпитального исключения” на 80% дешевле коммерческих CAR-T.

1. Гармонизация правовых решений национального регулирования и решений ЕЭК: создание “госпитальных исключений” для ВТЛП в 61-ФЗ
1. Устранение “задвоенного” регулирования: переход от БМКП к нерегистрируемому ВТЛП на основе соматических клеток
1. Разработка руководства по GMP для новых впервые производимых ВТЛП с учетом особенностей производства “point-of-care”:
 - **пример:** При проведении клинических исследований Препарата, впервые производимого в рамках Госпитального исключения, **допускается производство в открытой системе в чистой зоне класса А, окруженной чистой зоной класса С** (п.2.3.4 *Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to ATMP*)
 - **допускается при производстве Препаратов использовать сырье, материалы и компоненты, предназначенные для исследовательских целей,** в тех случаях, когда аналогичных компонентов фармацевтического качества не существует или их использование недоступно по ряду причин (п.7.2 *Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to ATMP*)





Спасибо за внимание!

Денис Барановский

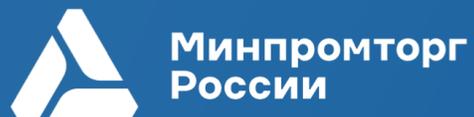
**Начальник Научно-производственного комплекса клеточных технологий класса GMP,
НМИЦ радиологии Минздрава России.
Кандидат медицинских наук.
Dr.med. (University of Basel, Switzerland)**

doc.baranovsky@gmail.com



@DENISBARANOVSKII

ОРГАНИЗАТОРЫ



S GROUP

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ПАРТНЕР



СТРАТЕГИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ИНФОРМАЦИОННО-
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР

Фармацевтический
ВЕСТНИК

СТРАТЕГИЧЕСКИЙ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР

ФАРММЕДПРОМ