

<https://doi.org/10.60043/2949-5938-2025-1-6-9>



Индивидуальное применение клеточных продуктов: баланс доступности и требований к прорывным методам терапии

П.И. Макаревич^{1,2*}

¹ Медицинский научно-образовательный институт ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Россия, 119192, Москва, Ломоносовский пр-т, 27, корп. 10

² Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова», Россия, 121552, Москва, ул. Академика Чазова, 15а

* Адрес для корреспонденции: makarevichpi@my.msu.ru

Аннотация

Краткий комментарий затрагивает аспекты обращения клеточных продуктов по индивидуальным протоколам применения. В комментарии затрагиваются два потенциально дискуссионных аспекта, связанных с возможным использованием индивидуального подхода как пути для применения аллогенных продуктов без регистрации, а также касательно недостаточно четких регуляторных определений в этой области.

Ключевые слова: биомедицинские клеточные продукты, госпитальное исключение, индивидуальные клеточные продукты

Конфликт интересов: автор является членом редакционной коллегии журнала «Регенерация органов и тканей» с 2023 года, но не имеет отношения к решению о публикации данной статьи. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования; мнение автора является частным мнением и не отражает позиции надзорных или экспертных органов.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова.

Для цитирования: Макаревич П.И. Индивидуальное применение клеточных продуктов: баланс доступности и требований к прорывным методам терапии. *Регенерация органов и тканей*. 2025;3(1):6–9. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2025-1-6-9>

Получена 15.01.2025

Обработана 01.02.2025

Принята 05.02.2025

Personalized cellular products: balancing accessibility and demand for breakthrough therapies

Pavel I. Makarevich^{1,2}

¹ Medical Research and Education Institute, Lomonosov Moscow State University, Russia, 119192, Moscow Lomonosovskiy ave., 27, bld. 10

² Institute of Experimental Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Russia, 121552, Moscow, Academician Chazov str., 15A

* Correspondence address: makarevichpi@my.msu.ru

Abstract

Genome editing systems are powerful tools capable of precisely modifying genetic material in its natural context within a living organism. Thanks to these remarkable capabilities, editing systems have found a wide range of applications in all areas of biological science and medicine. In this manuscript, we provide a brief historical overview of the origins and development of various genome editing systems. The evolution of this field has been accompanied by significant discoveries and the awarding of numerous Nobel Prizes. Tracing the logic of scientific thought in the quest to understand and modify the material basis of heredity, this manuscript aims to provide budding researchers with a comprehensive picture of the vast (literally) universe of genome editing systems. Understanding the full spectrum of potential activity of editing systems obliges researchers to use them thoughtfully and responsibly to the article yet reasonably common within the subject discipline.

Keywords: biomedical cell products, hospital exemption, individual cell products

Conflicts of Interest: the author has been a member of the editorial board of the journal “Organ and Tissue Regeneration” since 2023 but had no role in the decision to publish this article. This article has undergone the journal’s established peer-review process; the author’s opinion is his or her own and does not reflect the position of any supervisory or expert bodies.

Funding: the study was carried out as part of Lomonosov Moscow State University state assignment.

For citation: Makarevich P.I. Personalized cellular products: balancing accessibility and demand for breakthrough therapies. *Tissue and organ regeneration*. 2025;3(1):6-9. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2025-1-6-9>

Received 15.01.2025

Revised 01.02.2025

Accepted 05.02.2025

Применение клеточных продуктов в мировой практике ведется по двум основным трекам, которые можно определить общими, но не юридическими терминами «регистрационный» и «индивидуальный». Традиционно принятым и в целом заимствованным из практики исследования и внедрения лекарственных средств является регистрационный подход, включающий полный цикл доклинических, клинических исследований и централизацию с применением

государственного регулирования обращения зарегистрированного продукта. Альтернативой для ускорения доступа пациентов к новой терапии и быстрого внедрения уникальных продуктов клеточной терапии стал индивидуальный подход, в котором исключается этап регистрации и каждое применение является по сути созданием персонифицированного продукта для данного конкретного пациента. Ключевым условием применения этого подхода стало

производство и применение клеточного продукта непосредственно в одном и том же медицинском учреждении, на основании чего долгое время активно использовалось понятие «госпитальное исключение» (англ. *hospital exemption*). Данный подход, несомненно, сыграл важнейшую роль в быстром и очень убедительном начале применения многих продуктов на основе клеток (CAR-T, модифицированных гемопоэтических клеток человека). Кроме того, для целого ряда академических научных площадок на базе университетов и национальных медицинских центров ЕС, США и стран Азии это стало уникальной возможностью внедрения прорывной терапии, для которой не всегда имелись полноценные регуляторные подходы. Таким образом, индивидуальный трек применения клеточных продуктов представляется эффективным способом ускорения их применения, что также дает ценную информацию об их безопасности и эффективности, а также расширяет число центров, где пациенты могут получать доступ к новым методам лечения. Следует сразу же отметить, что в абсолютном большинстве юрисдикций результаты применения индивидуальных продуктов не могут быть использованы как замена или суррогат регистрационных клинических исследований, т.е. не являются основанием для регистрации.

Очевидным образом мы приходим к тому, что существование индивидуального пути применения клеточных продуктов не должно быть потенциально препятствующим или дающим конкурентные преимущества перед регистрируемыми продуктами. Это обстоятельство решается по-разному, однако в большинстве стран со сформированной регуляторикой в данной области адаптирована модель, которую сленгово иногда называют по стране происхождения «испанской», при которой возможно сосуществование одного и того же продукта (или очень близких аналогов), применяемого индивидуально и в рамках стандартного обращения с государственной регистрацией. В целом это позволяет, например, как применять CAR-T-терапию в рамках ведущих медицинских и академических центров, так и дает возможность ведущим фармацевтическим компаниям развивать свои продукты этого класса и получать свою долю рынка. В конечном счете, ключевым стимулом для внедрения системы индивидуального применения стало обеспечение доступа пациентов к передовой терапии

и, хотя интересы производителей также должны соблюдаться, именно этический и гуманитарный аспекты являются доминирующими. В рамках упомянутой выше системы при соблюдении ряда условий и требований пациенты оказываются охваченными современными протоколами лечения, академические центры внедряют разработки на своей базе, а индустриальный сектор сохраняет ожидаемые преимущества за счет возможности экспорта, применения на коммерческой основе программ по типу госгарантий на оплату дорогостоящей терапии для отдельных групп пациентов.

В Российской Федерации в настоящее время применение индивидуальных биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) регулируется актуальной редакцией Федерального закона № 180-ФЗ и постановлениями правительства РФ № 384 и 385 от 28 марта 2024 года. В целом, дабы не утруждать читателя особенностями регуляторного поля, мы можем констатировать, что внедрявшаяся с 2016 года система государственного контроля, регистрации и обращения БМКП была успешно переориентирована на трек индивидуального применения соответствующих БМКП непосредственно в медицинской организации, где они были произведены для единственного пациента. Все это полностью соответствует базовым требованиям мировой практики госпитального исключения, а требование к наличию в организации применения производственной площадки, имеющей соответствующую лицензию на производство БМКП, выдаваемую Росздравнадзором, дополнительно защищает пациентов.

Тем не менее в рамках данной процедуры с учетом отечественной практики следует отметить два важных вопроса, которые в ближайшее время встанут перед отечественной отраслью регенеративной медицины.

1) Наиболее очевидным форматом для индивидуальных БМКП, несомненно, являются продукты аутологичного типа. При этом формально аллогенное происхождение индивидуально БМКП не является ограничением для разрешения производства и применения такого продукта. В данной ситуации возникает необходимость крайне тщательной этической и биомедицинской экспертизы аллогенных БМКП, для которых более традиционный регистрационный трек применения с полноценными

клиническими исследованиями может занимать годы. Говоря проще, перевод такого продукта в категорию индивидуального БМКП открывает путь к его использованию в клинике и создает репутационные преимущества для разработчика и организации, производящей и применяющей его на своей базе. При этом возможно, что уровень доклинических исследований, необходимых для полноценной оценки безопасности и эффективности такого продукта, не всегда достижим в современных реалиях, что ставит в уязвимое положение в первую очередь контингент пациентов.

2) В актуальной регуляторике слабо развита критериальность понятий, касающихся госпитального исключения, в том числе и в ряде стран, где индивидуальный трек применяется с успехом в течение последнего десятилетия. Так, например, в странах ЕС достаточно размыто понятие «нерутинности» (англ. «*non-routine*»), которое является определяющим для принятия решения о применении клеточного продукта по процедуре госпитального исключения. Единственными государствами, где существуют разъясняющие документы по этому вопросу, долгое время были Великобритания и Германия. Аналогично и в Российской Федерации в ряде случаев принятие решения о применении опирается на очень сложные для экспертизы вопросы соотношения риска и пользы. Однако четких критериев для отнесения про-

дуктов к индивидуальным БМКП (например, жизненные показания, наличие или отсутствие альтернативной терапии, количество применений в год) в настоящее время не указано. Это, с одной стороны, создает меру гибкости, необходимой для новых областей медицины, где попытка зарегулировать каждый аспект четкими дефинициями и критериями приводит к избыточным ограничениям. С другой стороны, репутационные потери при неудачных применениях или негативных исходах независимо от ситуации ложатся на отрасль в целом, в связи с чем возникает описанная выше дискуссионная ситуация.

В целом следует признать, что в нашей стране в настоящее время сложилась достаточно благоприятная ситуация для применения и внедрения уникального класса клеточных продуктов, причем перечисленные выше проблемы и вопросы не являются сугубо нашей проблемой. Подобного рода корректировки и пояснения периодически приходится проводить FDA США, ЕМА и другим регуляторам, что связано с динамически развивающейся областью, в которой мы работаем и развитие которой зависит от многих составляющих. Мы продолжим фокусировать наше внимание на ключевой для всех медицинских исследователей задаче — благополучии и безопасности пациентов, получающих прорывные методы лечения, дающие им надежду на излечение или уменьшение страданий.

Об авторе

Макаревич Павел Игоревич — д.м.н., заведующий лабораторией медицинской биоинженерии Центра регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В. Ломоносова; доцент кафедры биохимии и регенеративной биомедицины Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова.

Author

Pavel I. Makarevich — Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory of Medical Bioengineering at the Center for Regenerative Medicine of the Medical Scientific and Educational Institute at Lomonosov Moscow State University; Associate Professor of the Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine at the Faculty of Medicine at Lomonosov Moscow State University.

Вклад автора

П.И. Макаревич — концепция работы, подготовка рукописи, утверждение рукописи.

Author contribution statement

Pavel I. Makarevich — concept of the work, manuscript preparation, manuscript approval.