

Медицина в цифровую эпоху: правовые аспекты применения клеточной и генной терапии в зарубежных государствах

Аннотация. В статье рассмотрен опыт правового регулирования применения продуктов клеточной и генной терапии, в том числе CAR-T-технологий, в государствах англосаксонской правовой системы. Отмечается, что значимым препятствием для развития CAR-T-терапии, а также клеточной и генной терапии в целом является отсутствие в большинстве государств мира комплексного правового регулирования применения таких инновационных методов лечения заболеваний. В настоящее время эта проблема актуальна для Российской Федерации, в которой активно разрабатываются препараты клеточной и генной терапии. В статье представлен детальный обзор основных релевантных документов Австралии, Соединенных Штатов Америки и Канады, проанализированы конкретные кейсы, иллюстрирующие успешную правоприменительную практику, а также рассмотрены механизмы саморегулирования в исследуемой сфере. В заключение авторами сформулированы ключевые проблемы и пути совершенствования нормативного регулирования в области применения препаратов клеточной и генной терапии в Российской Федерации, рекомендовано использование передового опыта указанных зарубежных государств с учетом его критического осмысления для развития соответствующего нормативного регулирования в Российской Федерации и интеграционных объединениях с ее участием.

Ключевые слова: правовое регулирование; судебная практика; цифровое здравоохранение; передовая терапия; клеточная терапия; генная терапия; институциональные структуры; генетическая информация; геномная информация; персональные данные; регулятор; полномочия по контролю и надзору; инвестиции; саморегулирование; регенеративная медицина.

© Пономарёва Д. В., Некотенева М. В., 2024

* Пономарёва Дарья Владимировна, кандидат юридических наук, заместитель заведующего, доцент кафедры практической юриспруденции Московского государственного юридического университета имени О.Е. Кутафина (МГЮА)

Садовая-Кудринская ул., д. 9, г. Москва, Россия, 125993
dvponomareva@msal.ru

** Некотенева Мария Владимировна, кандидат юридических наук, доцент, заместитель заведующего, доцент кафедры интеграционного и европейского права Московского государственного юридического университета имени О.Е. Кутафина (МГЮА)

Садовая-Кудринская ул., д. 9, г. Москва, Россия, 125993
mvnekoteneva@msal.ru

Для цитирования: Пономарева Д. В., Некотенева М. В. Медицина в цифровую эпоху: правовые аспекты применения клеточной и генной терапии в зарубежных государствах // Актуальные проблемы российского права. — 2024. — Т. 19. — № 7. — С. 122–137. — DOI: 10.17803/1994-1471.2024.164.7.122-137.

Благодарности. Статья выполнена в рамках реализации проекта стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».

Medicine in the Digital Era: Legal Aspects of the Use of Cell and Gene Therapy in Foreign Countries

Darya V. Ponomareva, Cand. Sci. (Law), Deputy Head, Associate Professor, Department of Practical Jurisprudence, Kutafin Moscow State Law University (MSAL), Moscow, Russian Federation
dvponomareva@msal.ru

Maria V. Nekoteneva, Cand. Sci. (Law), Associate Professor, Deputy Head, Department of Integration and European Law, Kutafin Moscow State Law University (MSAL), Moscow, Russian Federation
mvnekoteneva@msal.ru

Abstract. The paper examines the experience of legal regulation of the use of cell and gene therapy products, including CAR-T technologies, in the Anglo-Saxon legal system. It is noted that a significant obstacle to the development of CAR-T therapy, as well as cell and gene therapy in general, is the absence in most countries of the world of comprehensive legal regulation of the use of such innovative methods of treating diseases. Currently, this problem is relevant for the Russian Federation, where cell and gene therapy drugs are actively being developed. The paper provides a detailed overview of the main relevant documents from Australia, the United States of America and Canada, analyzes specific cases illustrating successful law enforcement practice, and examines the mechanisms of self-regulation in the area under study. In conclusion, the authors formulate the key problems and ways to improve legal regulation as to cell and gene therapy drugs application in the Russian Federation. The authors recommend that the best practices of these foreign countries be used, taking into account its critical understanding for the development of appropriate regulatory regulation in the Russian Federation and integration associations with its participation.

Keywords: legal regulation; court practice; digital health service; advanced therapy; cell therapy; gene therapy; institutional structures; genetic information; genomic information; personal information; regulator; powers of control and supervision; investments; self-regulation; regenerative medicine.

Cite as: Ponomareva DV, Nekoteneva MV. Medicine in the Digital Era: Legal Aspects of the Use of Cell and Gene Therapy in Foreign Countries. *Aktual'nye problemy rossijskogo prava*. 2024;19(7):122-137. (In Russ.). DOI: 10.17803/1994-1471.2024.164.7.122-137.

Acknowledgements. The study was carried out within the framework of «Priority-2030» Strategic Academic Leadership Program.

Введение

Несмотря на тот факт, что генотерапия, предназначенная для лечения различных заболеваний человека, представляет собой относительно

новую область медицинских знаний, со времени первого успешного испытания генотерапевтического препарата в 1990 г. был достигнут ряд существенных успехов¹. Мировые инвестиции в регенеративную медицину, которая предпо-

¹ Anderson W. F. Human gene therapy // Science. 1992. Vol. 256. P. 808–813.

лагает применение клеточной и генной терапии, а также продуктов тканевой инженерии, увеличились почти на 50 %: с 13,5 млрд долл. США в 2018 г. до 19,9 млрд долл. США в 2020 г.²

Генотерапевтические методы лечения отличаются сложностью, остается большое число вопросов относительно безопасности таких методов в долгосрочной перспективе, а также их эффективности. В основе работы данных методов лежит модификация живых клеток, сохраняющаяся на протяжении жизни реципиента. Преимущества использования таких препаратов (методов), риски и сложности вытекают из самой природы лечения, в рамках которого приходится иметь дело с генно-модифицированными клетками, вирусами, вирусными векторами, ДНК и РНК. Весомую роль играет способ введения препаратов в организм — напрямую (генная терапия *in vivo*) или косвенно (генная терапия *ex vivo*, когда клетки создаются в лаборатории, а затем вводятся пациенту). Оказывает влияние и место воздействия препарата (метода) на организм в целом и то, как препарат взаимодействует с геномом человека. В отличие от большинства химически синтезированных препаратов, эти продукты чувствительны к деградации и загрязнению, а их клинически активные компоненты не всегда четко идентифицируются³.

В настоящее время исключительных клинических результатов достигла CAR-T-терапия (клеточная терапия) в отношении отдельных групп больных онкологическими заболеваниями. Традиционная терапия CAR-T-клетками производится путем сбора Т-клеток периферической крови у пациентов со злокачественными новообразованиями В-клеток и путем их генной инженерии в специализированной лаборатории для экспрессии рецептора (например, рецепто-

ра CD19). При введении пациенту сконструированные клетки инициируют противоопухолевый иммунный ответ, будучи нацелены на антиген злокачественных клеток (например, CD19).

Несмотря на успешное применение, широкомасштабное внедрение CAR-T-клеточной терапии является сложным процессом, предполагающим преодоление множества организационных и технических препятствий. Примерно у 26 % пролеченных пациентов развивается синдром высвобождения цитокинов, а у 12 % развивается нейротоксичность 3-й степени или выше⁴, которая может быть опасной для жизни и потребует интенсивной терапии. Кроме того, клетки могут стать истощенными и неэффективными из-за чрезмерной стимуляции антигенами-мишенями. Клиницисты совершенствуют управление токсичностью, а новые конструкции CAR-T-клеток в сочетании с улучшенными анализами активности могут помочь уменьшить осложнения в будущем.

Другими препятствиями на пути развития CAR-T-терапии являются ее высокая стоимость (в настоящее время требуется, например, более 500 000 австралийских долларов на пациента, получающего лечение в рамках системы обязательного медицинского страхования за государственный счет) и потребность в создании обширной многопрофильной специализированной инфраструктуры⁵.

Кроме того, еще одним значимым препятствием для развития клеточной и генной терапии в целом и CAR-T-терапии в частности является отсутствие в большинстве государств мира комплексного правового регулирования применения таких инновационных методов лечения заболеваний. Эта проблема актуальна и для Российской Федерации, в которой активно

² Alliance for Regenerative Medicine. 2020: Growth and resilience in regenerative medicine — annual report. ARM, 2020 // URL: http://alliancerm.org/wp-content/uploads/2021/03/ARM_AR2020_FINAL-PDF.pdf (дата обращения: 15.06.2023).

³ O'Sullivan G. M., Philips J. G., Mitchell H. J. 20 Years of legislation — how Australia has responded to the challenge of regulating genetically modified organisms in the clinic // *Front Med (Lausanne)*. 2022. Vol. 9. P. 88.

⁴ Anagnostou T., Riaz I. B., Hashmi S. K. Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in acute lymphocytic leukaemia: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Haematol*. 2020. Vol. 7. P. 816–826.

⁵ Velickovic Z. M., Rasko J. E. Establishing a robust chimeric antigen receptor T-cell therapy program in Australia: the Royal Prince Alfred Hospital experience // *Cytotherapy*. 2022. Vol. 24. P. 45–48.

разрабатываются препараты клеточной и генной терапии.

Для развития эффективного правового регулирования обозначенной сферы необходимо обратиться к передовой законотворческой и правоприменительной практике зарубежных государств.

Опыт государств англосаксонской правовой системы

Австралия

Ожидается, что к 2035 г. Австралия сможет достичь показателя доходов от широкомасштабного внедрения методов генной терапии в 6 млрд австралийских долларов в год преимущественно за счет экспорта, сформировать около 6 000 рабочих мест, получив более ранний доступ к инновационным методам лечения⁶. В Австралии на декабрь 2022 г. проведено 153 клинических испытания⁷ препаратов генотерапии, 9 генотерапевтических препаратов одобрены для использования в клинической практике — препараты Spinraza (Biogen), Kymriah (Novartis), Yescarta (Kite Pharma), Zolgensma (Novartis) и Luxturna (Novartis). Применение отдельных препаратов CAR-T-клеточной терапии для лечения В-клеточного рака финансируется через соглашение о софинансировании 50/50 со стороны федерального правительства и правительства штата в зарегистрированных аккредитованных больницах⁸. Предполагаемые платежи поставщикам услуг производятся на основе ежегодных данных о фактических расходах в Независи-

мый орган по ценообразованию больниц (англ. Hospital Pricing Authority). Данный аспект имеет важное значение, поскольку позволяет австралийцам получать своевременный доступ к инновационным методам лечения и необходимому сбору данных. Вместе с тем, поскольку речь идет о высокотехнологичной медицинской помощи, а сбор релевантных данных начался только в 2020 г., комплексное понимание проблем еще не сложилось. Однако отдельные проблемы всё же были обозначены. В частности, Независимый орган по ценообразованию отметил, «что условная стоимость лечения и затраты на пребывание в стационаре неадекватно учитывают интенсивный характер CAR-T-терапии»⁹. Потребуется время и увеличение числа пациентов и данных, чтобы иметь возможность перейти от ретроспективного согласованного финансирования к параллельному финансированию, учитывающему деятельность медицинской организации.

Правовое регулирование создания и применения препаратов, изготовленных на основе клеток и тканей человека или животных, их органов, клеток и тканей, находит свое отражение в Основах законодательства о биологических препаратах (англ. Biologicals Regulatory Framework)¹⁰. Мониторинг реализации данного акта возложен на специализированный орган — Управление по контролю за изделиями медицинского назначения (англ. Therapeutic Goods Administration). Основы законодательства о биологических препаратах содержат определение понятия «биологический». Под «биологическим препаратом»¹¹ понимают «предмет, изготов-

⁶ Regenerative medicine: opportunities for Australia — October 2018. MTP Connect, 2018 // URL: https://www.mtpconnect.org.au/Attachment?Action=Download&Attachment_id=104 (дата обращения: 15.06.2023).

⁷ Australia's regenerative medicine clinical trials database. AusBiotech, 2021 // URL: <https://www.ausbiotech.org/documents/item/667> (дата обращения: 15.06.2023).

⁸ Chimeric antigen receptor T cell therapy (CAR-T cell): guidelines for costing, counting and reconciliation of funding. Independent Hospital Pricing Authority, 2020 // URL: https://www.ihpa.gov.au/sites/default/files/publications/chimeric_antigen_receptor_t_cell_therapy_car-t_cell_guidelines_for_costing_counting_and_reconciliation_of_funding.pdf (дата обращения: 15.06.2023).

⁹ Chimeric antigen receptor T cell therapy (CAR-T cell).

¹⁰ Regulatory framework for biologicals, 2020 // URL: <https://www.tga.gov.au/regulatory-framework-biologicals> (дата обращения: 15.06.2023).

¹¹ Условными синонимами данного словосочетания можно назвать понятия «биомедицинский клеточный продукт», «медицинский клеточный продукт».

ленный из клеток или тканей человека или живых органов, клеток или тканей животных или содержащий их, который используется для (i) лечения или предотвращения болезни или травмы, (ii) диагностики состояния человека, (iii) изменения физиологических процессов человека, (iv) проверки восприимчивости человека к болезни или (v) замены или изменения части (частей) тела человека». В соответствии с Основами законодательства о биологических препаратах «биологический препарат» также может производиться с использованием рекомбинантной технологии или биотехнологии.

Большинство аутологичных клеточных терапий человека (вмешательство с использованием собственных клеток пациента), за исключением тех, где используется кровь или компоненты крови, в том числе подвергшиеся значительным изменениям, могут осуществляться без получения одобрения от Управления по контролю за изделиями медицинского назначения. Для этого необходимо, чтобы исходный донорский материал был получен от пациента, находящегося под клиническим наблюдением и лечением практикующего врача, и тот же практикующий врач должен производить (или контролировать производство) и выполнять или контролировать использование аутологичной клеточной терапии для лечения конкретного заболевания в рамках конкретного курса лечения для одного и того же пациента¹².

Для правовой регламентации применения клеточной и генной терапии, в том числе CAR-T-технологий, также имеют значение Закон Австралии о генных технологиях 2000 г.¹³ и разработанное в развитие данного закона Положение о генных технологиях 2001 г.¹⁴

Законом Австралии о генных технологиях 2000 г. генная технология определяется как

метод, который модифицирует гены или другой генетический материал, исключая половое размножение, гомологичную рекомбинацию (не связанную с генной технологией) или другие методы, обозначенные Управлением регулятора генных технологий (англ. Office of the Gene Technology Regulator). В Австралии используется критерий «процесс», который определяет, относится ли данная клеточная терапия к ГМО (генетически модифицированным организмам), т.е. если в производственном процессе используются методы генной технологии, она может быть определена как ГМО в соответствии с Законом Австралии о генных технологиях 2000 г. Для сравнения: в таких странах, как Канада, используется «продуктовый» критерий, согласно которому конечный продукт оценивается как ГМО, независимо от методов генной технологии, используемых во время производства. Вместе с тем необходимо отметить, что в Австралии генетически модифицированные соматические клетки, как правило, находятся за рамками регулирования Положения о генных технологиях 2001 г.

Если попытаться проследить генезис развития нормативного регулирования применения клеточной терапии (в том числе CAR-T), то можно с уверенностью утверждать, что первый нормативный акт в рассматриваемой сфере был принят в 1989 г. Речь идет о Законе о терапевтических средствах 1989 г., в который в 1991 г. были внесены изменения относительно генетически модифицированных терапевтических товаров (включая клинические испытания)¹⁵. Следующий шаг был сделан в 2000 г. — был принят ранее упомянутый Закон Австралии о генных технологиях, содержащий план регулирования ГМО и определяющий генную технологию как любой метод модификации генов

¹² Therapeutic Goods Order (TGO), No. 1 of 2011, Item 4(q) // URL: <https://www.tga.gov.au/therapeutic-goods-excluded-goods-order-no-1-2011> (дата обращения: 15.06.2023).

¹³ Gene Technology Act, 2000 // URL: <https://www.legislation.gov.au/Details/C2016C00792> (дата обращения: 15.06.2023).

¹⁴ Gene Technology Regulations, 2001 // URL: <https://www.legislation.gov.au/Details/F2016C00615> (дата обращения: 15.06.2023).

¹⁵ Therapeutic Goods Act, 1989 // URL: <https://www.legislation.gov.au/Details/C2019C00066> (дата обращения: 15.06.2023).

или другого генетического материала. В 2017 г. Управление по контролю за изделиями медицинского назначения объявило о начале реформы, которая ужесточила правила проведения иммунотерапии с помощью CAR-T-технологий. В 2019 г. Управление регулятора генных технологий провело мониторинг применения Положения о генных технологиях 2001 г., чтобы уточнить правовой статус организмов, созданных с использованием технологий NBTs¹⁶, в том же году вступили в силу поправки к Основам, которые ослабили ограничения на проведение генной терапии.

В 2020 г. в Австралии Управление по контролю за изделиями медицинского назначения впервые одобрило применение первого CAR-T-препарата — Kymriah — для использования у детей и молодых людей в возрасте до 25 лет в целях лечения острого лимфобластного лейкоза¹⁷. В настоящее время такая терапия доступна только в трех лечебных центрах Австралии, включая Королевскую больницу принца Альфреда в Сиднее, Онкологический центр Питера Маккаллума и Королевскую детскую больницу в Мельбурне. Оплата лечения производится в частном порядке, стоимость терапии оценивается примерно в 598 000 долл.¹⁸

Легализуя генную терапию, австралийский законодатель в значительной степени упростил и ускорил получение разрешений на проведение исследований в рассматриваемой области и переход к клиническим испытаниям с участием пациентов. Соответствующие поправки были приняты в 2019 г. Предусматривается, что при-

менение генной терапии (в том числе CAR-T) должно быть одобрено Управлением по контролю за изделиями медицинского назначения, которое осуществляет мониторинг клинических испытаний всех лекарственных препаратов. При осуществлении мониторинга Управление руководствуется Законом Австралии о генных технологиях 2000 г. и Положением о генных технологиях 2001 г., согласно которым вводится лицензирование деятельности по внедрению генетически модифицированных организмов в организм человека, а также проведению генной терапии. Клинические испытания генотерапевтических препаратов могут быть одобрены двумя способами — через уведомление о проведении клинических испытаний или через освобождение от клинических испытаний. В соответствии с уведомительной схемой Комитет по этике исследований в отношении человека должен сначала рассмотреть клиническое испытание, а затем уведомить о его проведении Управление по контролю за изделиями медицинского назначения. Схема освобождения от клинических испытаний предполагает, что Управление по контролю за изделиями медицинского назначения непосредственно рассматривает клиническое испытание, которое не может быть продолжено до тех пор, пока не будет получено одобрение. Такая схема обычно используется для клинических испытаний новых технологий и новых концепций лечения. Применяется она и в отношении клеточной терапии CAR-T.

Безусловно, клеточная терапия CAR-T имеет высокое коммерческое значение в Австралии,

¹⁶ NBT (New Breeding Technologies) — инновационные методы генной инженерии, представляющие собой набор методов, которые могут увеличить и ускорить развитие новых признаков в селекции живых организмов (животных и растений). Эти новые методы часто включают «редактирование генома», целью которого является модификация ДНК в определенных местах в генах животных и растений для появления новых признаков и свойств.

¹⁷ Острый лимфобластный лейкоз — злокачественное заболевание системы кроветворения, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией незрелых лимфоидных клеток. Острый лимфобластный лейкоз является самым распространенным злокачественным заболеванием в детском и юношеском возрасте. Пик заболеваемости приходится на возраст от 1 года до 6 лет. Чаще болеют мальчики. Заболевание протекает с поражением костного мозга, лимфатических узлов, селезенки, вилочковой железы, а также других органов.

¹⁸ CAR-T-клеточная терапия в Австралии: обновленная информация, 2020 // URL: <https://www.lymphoma.org.au/ru/новости/car-t-клеточная-терапия-в-австралии-обновление> / (дата обращения: 15.06.2023).

что предполагает неизбежное возникновение патентных споров. Хотя австралийская судебная практика по патентным спорам в отношении клеточной терапии CAR-T еще не сформировалась, ей проложена дорога со стороны судебных органов США¹⁹. В 2017 г. компания Juno Therapeutics и эксклюзивный лицензиат патента США 7 446 190 (№ 190) подали в суд на Kite Pharma (компанию Gilead) в Окружной суд США (Центральный округ Калифорнии), утверждая, что препарат Yescarta компании Gilead нарушает патент № 190. В 2019 г. присяжные согласились с доводами истца, установив, что компания Gilead умышленно нарушила патент № 190, и присудили компенсацию в размере 752 млн долл. США, состоящую из авансового платежа в размере 585 млн долл. и 27,6 % роялти от доходов от применения Yescarta. Судья Филип Гутьеррес в Окружном суде в 2020 г. увеличил эту сумму до 1,2 млрд долл. США, включая более 389 млн долл. в качестве «увеличенного ущерба». Компания Gilead подала апелляционную жалобу на это решение в Апелляционный суд США по федеральному округу, утверждая, что патент № 190 не удовлетворяет требованиям в отношении письменного описания. В конце концов, в январе 2022 г. полный состав Апелляционного суда США по федеральному округу отклонил ходатайство истца о повторном слушании дела.

Несмотря на то что в судах Австралии не слушалось ни одного дела, связанного с применением клеточной терапии CAR-T, очевидно, что такие споры в будущем неизбежны. В настоящее время в Австралии одобрены три препарата клеточной терапии CAR-T: Kymriah (от компании Novartis), Tecartus (от компании Gilead, одобрен 21 июля 2021 г.) Yescarta (от компании Gilead, одобрен 11 февраля 2021 г.). Срок действия нескольких патентов, относящихся к Kymriah, был продлен и истекает 19 декабря 2033 г. Не секрет, что значительная часть продуктов CAR-T, заре-

гистрированных за границей, не зарегистрированы в Австралии, поэтому патенты, если они не блокируют рынок, остаются невостребованными из-за коммерческого отставания австралийского рынка в целом. Таким образом, с учетом действующего австралийского законодательства и сложившейся практики представляется, что данные патенты можно будет обойти.

Соединенные Штаты Америки (США)

В Соединенных Штатах Америки одобрено к применению 7 препаратов генной терапии (компания-разработчик отозвала разрешение на продажу алипогена типарвовека (Glybera) по коммерческим причинам²⁰). В отличие от многих государств, имеющих специализированный орган, занимающийся вопросами клеточной и генной терапии, в США подобный орган отсутствует. Институт клинико-экономической экспертизы США (англ. Institute for Clinical and Economic Review), основанный в 2006 г., был независимой некоммерческой организацией для оценки клинической и экономической ценности технологий, которые стали очень популярными и влиятельными в системе здравоохранения США.

В США CAR-T-клетки рассматриваются в качестве продуктов регенеративной медицины, хотя в большинстве государств мира они подпадают под категорию передовых лекарственных препаратов для клеточной и генной терапии. Данные продукты включают генную терапию, человеческие клетки, ткани, а также клеточные и тканевые продукты, требующие лицензирования. Основная общая черта этих продуктов заключается в том, что их клиническая эффективность проистекает из понимания критических атрибутов качества и реализации хорошо контролируемого производственного процесса. При этом качество и эффективность продукта неразрывно связаны друг с другом.

Разработка и применение лекарственных препаратов клеточной и генной терапии регу-

¹⁹ The Rise and Rise of CAR-T cell therapy and the Future of Patent Disputes in Australia, 2021 // URL: <https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=c0f27801-35d5-4157-9611-1d054b853f6c> (дата обращения: 15.06.2023).

²⁰ В США одобрена генная терапия мышечной дистрофии Дюшенна у детей 4–5 лет, 2023 // URL: <https://pharm.reviews/ru/novosti/novosti-medsiny/item/8495-v-ssha-odobrena-gennaya-terapiya-myshechnoj-distrofii-dyushenna-u-detej-4-5-let> (дата обращения: 20.06.2023).

лируются Центром оценки и исследований биологических препаратов (англ. Center for Biologics Evaluation and Research) Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration). В ноябре 2017 г. в целях разъяснения нормативного регулирования применения продуктов регенеративной медицины, включая CAR-T-клетки, Центр оценки и исследований биологических препаратов выпустил набор руководств по регенеративной медицине²¹. Кроме того, поскольку CAR-T-клетки представляют собой клеточную генную терапию, три из шести проектов руководств по генной терапии, опубликованных в мае 2018 г. для обсуждения, имеют отношение к производству продуктов передовой терапии. Особенно здесь стоит отметить Руководство по составу, производству и контролю продуктов генной терапии. Руководства содержат перечень способов, с помощью которых разработчики генотерапевтических продуктов должны соблюдать правила Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов. Тем не менее при наличии соответствующего обоснования допустимы и альтернативные подходы к соблюдению нормативно установленных правил.

Наряду с указанными руководствами, интерес у разработчиков продуктов в области CAR-T-клеток вызвала реализация Программы назначения передовой терапии регенеративной медицины (англ. Regenerative Medicine Advanced Therapy, RMAT). Передовая терапия регенеративной медицины — это обозначение, данное Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов лекарственным препаратам, предназначенным для лечения серьезных или опасных для жизни заболеваний в соответствии с Законом о лекарствах XXI в. Согласно этому закону к продуктам регенеративной медицины относят клеточную терапию, продукты тканевой инженерии, продукты на основе стволовых клеток и другие продукты генной терапии со всеми преимуществами обозначения «прорывная тера-

пия» (англ. Breakthrough Therapy, BT). Различия между обозначениями BT и RMAT заключаются в следующем:

а) для RMAT требуемый уровень доказательств эффективности заключается в том, что продукт должен демонстрировать потенциал для удовлетворения потребностей в сфере медицинских услуг (а не улучшение по сравнению с существующим стандартом оказания медицинской помощи, как в случае с BT);

б) для RMAT существуют дополнительные варианты, доступные разработчикам, которые получают ускоренное одобрение применения препарата в отношении того, как они выполняют обязательства после получения такого одобрения.

По состоянию на 1 мая 2019 г. было получено 100 запросов, 34 продуктам было присвоено обозначение RMAT, что отражает огромный интерес к Программе. Наиболее распространенной причиной, по которой регулятор отклонял запросы, было определение того, что заявка содержала неадекватные предварительные доказательства эффективности, подтверждающие назначение препарата. Отдельные разработчики предоставляли клинические данные, изначально полученные другим разработчиком, в поддержку назначения продукта клеточной или генной терапии, который они намеревались производить. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов не считает это приемлемым, поскольку предоставленные клинические данные должны быть получены с учетом фактического, реального использования продукта, который будет производиться для использования разработчиком. Позиция регулятора подтверждается задокументированной проблемой производства одного и того же клеточного продукта в разных местах.

В том же руководстве, содержащем Программу назначения RMAT, описывается способ совместной клинической разработки продукта клеточной и генной терапии несколькими учреждениями, который может быть применен

²¹ URL: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/framework-regulation-regenerative-medicine-products>> (дата обращения: 20.06.2023).

к производству CAR-T-клеток²². При традиционной разработке лекарственных препаратов один спонсор-разработчик производит исследуемый продукт, который затем изучается в рамках клинического испытания, а собранные данные передаются в поддержку маркетинговой заявки единого спонсора. В рамках совместной работы нескольких спонсоров производится продукт в соответствии с установленным производственным протоколом, регистрируются пациенты в специализированных центрах для участия в клинических испытаниях. Данные, полученные по результатам указанного испытания, передаются спонсорам для поддержки подачи их индивидуальных заявок на получение лицензии на биопрепараты. Две ключевые рекомендации для тех, кто заинтересован: начать обсуждение с Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов на раннем этапе, а также решить вопросы, связанные с оборотом данных и распределением прав интеллектуальной собственности. Регулятор проводит политику транспарентности и поощряет предварительные обсуждения возможности разработки того или иного продукта клеточной или генной терапии.

Программа первичного целевого взаимодействия для получения рекомендаций Центра оценки и исследований биологических препаратов была разработана для предоставления разработчикам-спонсорам на самых ранних стадиях производства конкретного продукта рекомендаций регулирующих органов по производству, доклиническим исследованиям и клинической разработке. Получение такой заблаговременной консультации может быть особенно полезным в случае разработки таких продуктов, как CAR-T-клетки, поскольку это помогает определить наиболее рациональные пути создания препаратов, соответствующих требованиям безопасности и эффективности. В дополнение к преимуществам раннего взаимодействия с Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов еще одной рекомен-

дацией работающим в этой области становится готовность к возможности получения предварительных сигналов о высокой эффективности препарата за счет наличия масштабируемых производственных процессов, которые могли бы поддерживать лицензирование продукта на относительно раннем этапе общего процесса разработки.

Несмотря на то что в этой области были достигнуты огромные успехи, еще предстоит решить ряд серьезных проблем. В дополнение к научным задачам повышения безопасности и эффективности и расширения применимости терапии CAR-T к лечению большего числа заболеваний существуют еще значимые вопросы, касающиеся клинической разработки препаратов, обеспечения более широкого доступа к терапии CAR-T, снижения стоимости препаратов клеточной и генной терапии.

Лентивирусные векторы, используемые для введения химерной конструкции, трудно производить в больших количествах, поскольку процесс производства в клеточных линиях-продуцентах относительно неэффективен из-за присущей векторам токсичности по отношению к клеткам, в которых они производятся²³. В результате речь идет о дорогостоящем процессе, предоставляющем ограниченные возможности. Как в государственном, так и в частном секторе предпринимаются усилия по разработке клеточных линий, которые гораздо более эффективны в производстве лентивирусных векторов, и также возможно, что разработка альтернативных методов введения химерных конструкций приведет к увеличению производства и снижению затрат.

Постоянство производства продуктов клеточной CAR-T-терапии — еще одна проблема, требующая решения. Поскольку исходный материал для производства продуктов CAR-T-клеток текущего поколения получают с помощью лейкофереза пациента, которому затем будет введен генотерапевтический препарат, действует фактор изменчивости исходного материала

²² Marks P., Gottlieb S. Balancing safety and innovation for cell-based regenerative medicine // N. Engl. J. Med. 2018. P. 954–959.

²³ Merten O. W., Hebben M., Bovolenta C. Production of lentiviral vectors // Mol. Ther. Methods Clin. Dev. 3, 2016.

с учетом предшествующего лечения пациента. Идентификация критических атрибутов качества, ведущих к стандартизации различных процессов, может быть сложной задачей. Казалось бы, незначительные изменения процесса, такие как корректировка состава питательной среды во время обработки клеток, могут привести к получению продукта с иным клиническим результатом, и это может повлиять на анализ параметров, таких как количество вводимых клеток и клиническая эффективность²⁴.

Два клеточных продукта CAR-T-терапии, которые применяются в Соединенных Штатах, используют централизованные производственные мощности, которые помогают обеспечить согласованность продуктов. Однако были разработаны полуавтоматические устройства, которые можно использовать централизованно или локально для последовательного производства клеток CAR-T²⁵. На данный момент неизвестно, помогут ли такие устройства облегчить разработку децентрализованной производственной модели, которая может быть применена к совместным программам разработки.

В США применение CAR-T-терапии уже дало заметные клинические результаты при некоторых гематологических злокачественных новообразованиях, и они, вероятно, найдут применение в лечении других заболеваний. Центр оценки и исследований биологических препаратов продолжит работу с разработчиками-спонсорами, применяя гибкий нормативный подход к производству, доклиническим и клиническим испытаниям в целях обеспечения доступности безопасных и эффективных продуктов, которые приносят пользу пациентам, нуждающимся в медицинской помощи.

Канада

Канада также не отстает от других передовых государств в вопросах развития клеточной и генной терапии (в том числе CAR-T). Регенеративная медицина предлагает совершенно новый

терапевтический подход к лечению болезней человека, многие из которых в настоящее время не имеют эффективных методов лечения. Министерством здравоохранения Канады было одобрено применение следующих продуктов клеточной и генной терапии:

а) Tecartus компании Gilead для лечения лимфомы клеток мантийной зоны (применение одобрено в 2021 г.);

б) Abecma компании Celgene для лечения множественной миеломы (2021 г.);

в) Zolgensma от Novartis при спинальной мышечной атрофии (2020 г.);

г) Luxturna от Spark Therapeutics для лечения редкой формы наследственной потери зрения (2020 г.);

д) Yescarta от Gilead (2019 г.) и Kymriah от Novartis (2018 г.) — препараты на основе CAR-T-клеток для лечения рака крови.

Применение продуктов клеточной и генной терапии регулируется соответствующими нормативными актами, затрагивающими использование фармацевтических и биологических препаратов, человеческого материала для трансплантации и медицинских устройств. Большинство продуктов клеточной и генной терапии, согласно канадскому законодательству, классифицируются как биологические препараты и находятся под контролем Управления биологических и радиофармацевтических препаратов Министерства здравоохранения Канады. Для того чтобы зарегистрировать так называемый биологический препарат, производитель продукта клеточной или генной терапии должен подать заявку на проведение клинического испытания в Министерство здравоохранения Канады до начала клинического испытания, а также заявку на регистрацию нового лекарственного препарата для рассмотрения и утверждения до того, как новый продукт клеточной или генной терапии будет продаваться в Канаде.

Отдельные методы клеточной терапии, которые соответствуют определенным критериям

²⁴ Roddie C., O'Reilly M., Pinto Dias Alves J., Vispute K., Lowdell M. Manufacturing chimeric antigen receptor T cells: issues and challenges // *Cytotherapy*. 2019. Vol. 21. P. 327–340.

²⁵ Lock D. Automated manufacturing of potent CD20-directed chimeric antigen receptor T cells for clinical use // *Hum. Gene Ther.* 2017. Vol. 28. P. 914–925.

(минимальные манипуляции; гомологичное использование; аллогенный, несистемный эффект) или имеют установленный профиль безопасности и терапевтическое применение (например, трансплантация костного мозга), регулируются как клетки, ткани и органы человека в соответствии с Правилами безопасности клеток, тканей и органов человека для трансплантации²⁶.

Несмотря на то что регулирование применения и производства продуктов клеточной и генной терапии различается от государства к государству, основные институты, задействованные на национальном уровне в реализации управленческих компетенций, в целом похожи (например, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, Министерство здравоохранения Канады). Как и другие основные системы регулирования, нормативно-правовая база Министерства здравоохранения Канады основана на оценке риска, то есть уровень нормативного контроля устанавливается на основе определенных категорий риска. Для клеточной или генной терапии с низким уровнем риска нормативные правила сосредоточены на контроле возможного заражения и передачи заболеваний; нормативные требования к продуктам терапии как биологическим препаратам выше, поскольку речь идет о цели устранения рисков применения этих новых методов лечения с высокой степенью манипулирования.

Будучи членом Международного совета по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека (ICH), Министерство здравоохранения Канады присоединяется ко всем руководствам и стандартам ICH и обмену данными с другими государствами — участниками ICH. Это объяснимо, поскольку, если клиническое исследование проводится в Канаде, производитель потенциально может использовать данные исследования для других государств — членов ICH, таких как США или ЕС. Кроме того, создатели продуктов клеточной и генной терапии могут использовать нормативные руководства, доступные в других

государствах — членах ICH, для управления разработкой своих продуктов в отсутствие конкретных руководств для Канады.

Министерство здравоохранения Канады призывает разработчиков и производителей участвовать в создании релевантного нормативного регулирования посредством консультаций и совещаний. Взаимодействие с Министерством здравоохранения Канады доступно всем заинтересованным сторонам (включая тех, кто находится за пределами Канады) и осуществляется бесплатно и без ограничения количества консультаций, что позволяет разработчикам на раннем этапе получить представление об ожиданиях регулирующего органа в отношении их программ развития.

Поскольку с помощью продуктов клеточной и генной терапии часто лечат опасные для жизни или тяжелые заболевания, которые требуют раннего доступа к инновационным методам лечения, Министерство здравоохранения Канады ускорило процедуры утверждения и запустило соответствующие программы. Например, производитель может подать заявку на уведомление о соблюдении условий, которая может предоставить условное одобрение в ситуациях, когда была установлена достаточная безопасность продукта, когда предварительные данные подтверждают клиническую эффективность или когда конкретная группа пациентов получит пользу от процесса сбора дополнительных клинических данных при раннем доступе на рынок. Условия должны быть выполнены в течение определенного времени после выдачи уведомления. Приоритетное рассмотрение заявок на новые лекарственные препараты также доступно для продуктов, соответствующих критериям этой процедуры, и сокращает период предпродажного рассмотрения до 180 дней.

Хотя канадская система регулирования в целом похожа на другие основные системы, есть тонкие отличия, большинство из которых носит административный характер. Например, оформление документов, необходимых для программы выпуска лотов во время клинических испы-

²⁶ The Canadian Regulatory System for Cell and Gene Therapies, 2021 // URL: <https://cdmo.ccrm.ca/blog/the-canadian-regulatory-system-for-cell-and-gene-therapies> (дата обращения: 15.06.2023).

таний, или специфические для Канады языковые требования — маркировка продуктов на обоих официальных языках, английском и французском. Еще одно отличие в использовании вирусных векторов в генной терапии человека заключается в том, что векторы регулируются как микроорганизмы и подпадают под действие Правил уведомления о новых веществах (NSN) в Канаде. Это требует проведения оценки риска для окружающей среды и здоровья человека в отношении новых веществ и микроорганизмов, которые еще не включены в Национальный список веществ²⁷.

Основы нормативного регулирования применения клеточной и генной терапии заложены в таких документах, как Закон о пищевых продуктах и лекарствах²⁸, Положение о пищевых продуктах и лекарствах²⁹, Положение о медицинских устройствах³⁰, а также Правила по обеспечению безопасной трансплантации человеческих клеток, тканей и органов³¹. При этом полномочия Министерства здравоохранения Канады в области регулирования рассматриваемой сферы будут варьироваться в зависимости от характера клеточного или генного вмешательства.

В 2019 г. в Закон о пищевых продуктах и лекарствах были внесены изменения, которые ввели понятие лекарства (лекарственного препарата) для всех аутологичных клеточных терапий, за исключением трансплантации лимфогематопоэтических клеток при определенных формах рака³². Проведение аутологич-

ной клеточной терапии требует одобрения на федеральном уровне. Заявление Министерства здравоохранения Канады, выпущенное в мае 2019 г.³³, содержало предупреждение о потенциальных рисках для здоровья, связанных с несанкционированной терапией стволовыми клетками, эффективность которой не доказана.

Стоит обратить внимание на сложность и неоднозначность нормативного регулирования в рассматриваемой сфере. Вмешательства с использованием значительно измененных клеток регулируются Положением о пищевых продуктах и лекарствах, а также Положением о медицинских устройствах. Аллогенные вмешательства с использованием клеток, «обработка которых не изменяет биологических характеристик, имеющих отношение к их заявленной полезности», регулируются Правилами по обеспечению безопасной трансплантации человеческих клеток, тканей и органов. Вместе с тем клеточная и генная терапия преимущественно представляют аутологичные вмешательства. Ранее существовало мнение, согласно которому вмешательства с использованием собственных клеток подпадают под нормативный пробел³⁴. Отдельные эксперты считали, что указанные вмешательства являются частью медицинской практики и, следовательно, не подпадают под комплексное нормативно-правовое регулирование, исходящее от Министерства здравоохранения Канады (например, требование проведения клинических испытаний для получения

²⁷ The Canadian Regulatory System for Cell and Gene Therapies, 2021.

²⁸ Food and Drugs Act, RSC 1985, c F-27.

²⁹ Food and Drug Regulations, CRC, c 870.

³⁰ Medical Devices Regulations, SOR/98-282.

³¹ Safety of Human Cells, Tissues and Organs for Transplantation Regulations, SOR/2007-118 ; *Viswanathan S., Bubela T.* Current practices and reform proposals for the regulation of advanced medicinal products in Canada // *Regen Med.* 2015. Vol. 10(5). P. 647–663.

³² *Crowe K.* Unapproved stem cell therapies on the market in Canada // CBC News, 2017. URL: <https://www.cbcca/news/health/stem-cell-private-clinic-health-canada-osteoarthritis-14401391> (дата обращения: 15.06.2023).

³³ Health Canada Policy Position Paper — Autologous Cell Therapy Products, 2019 // URL: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/applications-submissions/guidance-documents/cell-therapy-policy.html> (дата обращения: 15.06.2023).

³⁴ *Chisholm J., von Tigerstrom B., Bedford P., Fradette J., Viswanathan S.* Workshop to address gaps in regulation of minimally manipulated autologous cell therapies for homologous use in Canada // *Cytotherapy.* 2017. Vol. 19(12). P. 1400–1411.

одобрения регулирующих органов). В упомянутом ранее Заявлении Министерства здравоохранения Канады (май 2019 г.) отмечается, что вмешательства с использованием аутологичных клеток регулируются как лекарственные средства в соответствии с Положением о пищевых продуктах и лекарствах.

Легальное обоснование того, почему клеточная и генная терапия рассматриваются как лекарства с позиции Положения о пищевых продуктах и лекарствах, отсутствует, однако если мы проанализируем нормативное определение лекарственного препарата, содержащееся в Законе о пищевых продуктах и лекарствах, то иного вывода мы сделать не сможем. Согласно данному Закону под лекарством понимается «любое вещество или смесь веществ, производимых, продаваемых или представленных для использования в... диагностике, лечении, смягчении симптомов или предотвращении заболевания, расстройства или аномального физического состояния или его симптомов»³⁵.

Медицинское сообщество Канады озабочено продвижением клеточной и генной терапии в клиническую практику. На уровне медицинских учебных заведений прорабатывается вопрос о контроле за тем, какие продукты и услуги могут предлагать медицинские организации для пациентов³⁶. Медицинские колледжи поддерживают политику и стандарты продвижения только тех лекарственных препаратов, эффективность которых доказана³⁷. Отдельные медицинские образовательные учреждения сформулировали довольно строгие требования относительно того, какие лекарственные препараты и услуги, выходящие за рамки типичного стандарта обслуживания, можно рекомендовать пациентам³⁸.

Немаловажную роль играют и нормы этики. Так, на территории Канады действует Кодекс этики и профессионализма Канадской медицинской ассоциации, в соответствии с которым члены ассоциации в своих действиях и принятии решений должны исходить из интересов пациентов, обеспечивая им полное информированное согласие на лечение³⁹. Дополнения к указанному кодексу содержат указания «рекомендовать варианты лечения, основанные на доказательствах эффективности». Врачи, предлагающие продукты клеточной и генной терапии в качестве доказанно эффективных лекарственных препаратов, нарушают указания Кодекса. Несмотря на то что ряд канадских провинций (Онтарио, Манитоба, Альберта и Британская Колумбия) приняли нормативные акты, которые предписывают колледжам не привлекать к ответственности медицинских работников за использование «нетрадиционных практик» медицинского вмешательства, эти положения не отменяют требований предлагать лечение, основанное на доказательствах эффективности и получать полное информированное согласие от пациентов⁴⁰. Безусловно, требование об информированном согласии в отношении применения клеточной или генной терапии потребует раскрытия двусмысленных сведений об эффективности препаратов с использованием формулировок, которые зачастую противоречат официальным заявлениям, опубликованным на официальных сайтах клиник.

Несмотря на нормы, предписывающие использовать и рекомендовать к использованию доказанно эффективные лекарственные препараты, отсутствуют сведения о том, что канадские медики предприняли серьезные действия про-

³⁵ Food and Drugs Act, RSC 1985, c F-27.

³⁶ Murdoch B., Zarzeczny A., Caulfield T. Exploiting science? A systematic analysis of complementary and alternative medicine clinic websites' marketing of stem cell therapies // BMJ Open. 2018. Vol. 8(2).

³⁷ College of Physicians and Surgeons of British Columbia. Practice Standards and Professional Guidelines // URL: <https://www.cpsbc.ca/for-physicians/standards-guidelines> (дата обращения: 15.06.2023).

³⁸ College of Physicians and Surgeons of British Columbia. Practice Standards and Professional Guidelines.

³⁹ Canadian Medical Association. CMA code of ethics and professionalism, 2018 // URL: <http://policybase.cma.ca/dbtw-wpd/Polycypdf/PD19-03.pdf> (дата обращения: 15.06.2023).

⁴⁰ Medicine Act, 1991, SO 1991, c. 30 ; The Medical Act, CCSM c. M90 ; Health Professions Act, RSA 2000, c. H-7 ; Health Professions Act, RSBC 1996, c. 183.

тив использования клеточной и генной терапии. Медицинским образовательным учреждениям были предоставлены полномочия по надзору за распространением информации о доказательной медицине среди населения именно потому, что только их сотрудники обладают соответствующим опытом, в отличие от законодателей. Учреждения участвуют в обеспечении соблюдения собственных локальных правил и стандартов, вынося предупреждения и прекращая деятельность тех организаций, которые предлагают использование клеточной или генной терапии не в соответствии с установленными профессиональными нормами и стандартами.

По сути, опыт Канады — модель саморегулирования, которая предоставляет экспертам юридические привилегии, но в то же время требует от них высокий уровень осведомленности и профессионализма, чтобы проводить в жизнь надлежащую узкоспециализированную политику. Вместе с тем, когда существуют явные доказательства того, что саморегулируемые органы по какой-либо причине не предпринимают действий для защиты общественных интересов, возникает необходимость рассмотреть другие формы надзора.

Для понимания эффективности проводимой в Канаде политики в области продвижения клеточной и генной терапии необходимо также обратиться к судебной практике. Она иллюстрирует случаи, когда пациенты были введены в заблуждение или пострадали от клеточной или генной терапии. Ложные рекламные заявления, в соответствии с Законом о конкуренции⁴¹, а также мошенничество и введение в заблуждение, согласно общему праву (*common law*), могут стать основанием запрета клинике рекламировать или предлагать продукты клеточной и генной терапии. Существует также возможность судебного разбирательства, предметом кото-

рого будет халатность медицинского работника, который в своих действиях не руководствовался стандартами медицинской помощи. Канадские врачи обязаны практиковать в соответствии со стандартом «благоразумного и прилежного поведения в соответствующих обстоятельствах»⁴². Данный стандарт, вероятно, несовместим с медицинским вмешательством, не основанным на доказательстве его эффективности. При этом канадская доктрина позволяет практикующим врачам «отступать от общепринятых профессиональных принципов... путем принятия новых, но не основных практик»⁴³. Речь не шла о проявлении халатности в случае причинения вреда. Правовая защита в судебных разбирательствах основывалась на том, что практикующий врач получил полное информированное согласие пациента, которое для применения большинства продуктов клеточной или генной терапии подразумевало признание отсутствия доказательств того, что лечение является эффективным, оно не одобрено Министерством здравоохранения Канады и существуют иные работающие альтернативы⁴⁴. Рекламные материалы, используемые клиникой, могут настолько ввести в заблуждение относительно эффективности того или иного продукта клеточной терапии, что усложняют получение информированного согласия, поскольку это потребует от клиницистов опровержения публичных заявлений о положительных результатах терапии⁴⁵. Успешный судебный процесс, инициируемый в связи с небрежным поведением ответчика, потенциально возможен тогда, когда маркетинговые претензии являются научно необоснованными.

Примечательно, что большинство судебных процессов, особенно в случае их позитивного исхода, могут иметь дополнительный положительный эффект, поскольку привлекают внимание общественности к рассматриваемым

⁴¹ Competition Act, RSC 1985.

⁴² *Neuzen v. Korn*, 1995 127 D.L.R. (4th) 577 (S.C.C.).

⁴³ *Caulfield T.* Commentary: the law, unproven CAM and the two-hats fallacy: guest editorial // *Focus Altern Complement Ther.* 2012. Vol. 17(1). P. 4–8.

⁴⁴ *Caulfield T.* Op. cit.

⁴⁵ *Ogbogu U., Rachul C., Caulfield T.* Reassessing direct-to-consumer portrayals of unproven stem cell therapies: is it getting better? // *Regen Med.* 2013. Vol. 8(3). P. 361–369.

в рамках судебного дела проблемам, что потенциально может стимулировать изменение политики в области восприятия клеточной и генной терапии. Судебные процессы также могут создать прецедент для будущих споров. При этом возможность досудебного урегулирования, предусматривающего заключение соглашения о неразглашении, которое обязывает стороны соблюдать конфиденциальность, может негативно повлиять на доступ общественности к информации о вреде и реальной эффективности клеточной и генной терапии.

В Канаде действует значительное количество правовых инструментов, которые можно использовать для защиты общественных интересов в случае искажения фактов и потенциального вреда, связанного с применением клеточной и генной терапии. Министерство здравоохранения Канады не является активным инициатором изменения политики в рассматриваемой области, а профессиональные сообщества, выступающие субъектом саморегулирования, не решаются ограничить полномочия экспертов по предложению собственных мер. Причины относительного бездействия со стороны Министерства здравоохранения Канады связаны с отсутствием политической воли, поскольку полномочия по принятию соответствующих решений за данным органом власти закреплены. В какой-то степени обозначенные механизмы регулирования начинают работать при наличии жалоб, т.е. нужно, чтобы отдельные лица или организации обращались к таким органам власти, как Министерство здравоохранения Канады, Бюро по вопросам конкуренции и регулирующие органы на уровне провинций.

Необходимы действия на низовом уровне, чтобы стимулировать принятие решительных мер нормативного характера. Необходимо также привлечение внимания со стороны средств массовой информации, социальных сетей, профессионального и научного сообщества и политических сил.

Заключение

Детальный анализ нормативных аспектов применения препаратов клеточной и генной терапии в рассмотренных государствах, принадлежащих к англосаксонской правовой системе, продемонстрировал наличие в них комплексного правового регулирования правоотношений в исследуемой сфере. Несмотря на различие в подходах к определению сущности отдельных методик передовой терапии (в частности, CAR-T), система регулирования в Канаде, Австралии и США характеризуется развитой институциональной структурой контроля и надзора за препаратами клеточной и генной терапии, активной ролью механизмов саморегулирования, а также разработанной системой защиты прав пациентов при использовании таких препаратов, которая в первую очередь затрагивает формы используемого добровольного информированного согласия на проведение медицинского вмешательства, учитывающие специфику и риски применения передовой терапии.

При создании соответствующего нормативного регулирования в Российской Федерации и интеграционных объединениях с ее участием целесообразно использовать данный опыт.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. *Anagnostou T., Riaz I. B., Hashmi S. K.* Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in acute lymphocytic leukaemia: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Haematol.* — 2020. — Vol. 7. — P. 816–826.
2. *Anderson W. F.* Human gene therapy // *Science.* — 1992. — Vol. 256. — P. 808–813.
3. *Caulfield T.* Commentary: the law, unproven CAM and the two-hats fallacy: guest editorial // *Focus Altern Complement Ther.* — 2012. — Vol. 17(1). — P. 4–8.
4. *Chisholm J., von Tigerstrom B., Bedford P., Fradette J., Viswanathan S.* Workshop to address gaps in regulation of minimally manipulated autologous cell therapies for homologous use in Canada // *Cytotherapy.* — 2017. — Vol. 19(12). — P. 1400–11.

5. Marks P., Gottlieb S. Balancing safety and innovation for cell-based regenerative medicine // N. Engl. J. Med. — 2018. — Vol. 378. — P. 954–959.
6. Ogbogu U., Rachul C., Caulfield T. Reassessing direct-to-consumer portrayals of unproven stem cell therapies: is it getting better? // Regen. Med. — 2013. — Vol. 8(3). — P. 361–9.
7. O'Sullivan G. M., Philips J. G., Mitchell H. J. 20 Years of legislation — how Australia has responded to the challenge of regulating genetically modified organisms in the clinic // Front Med (Lausanne). — 2022. — Vol. 9.
8. Velickovic Z.M, Rasko J. E. Establishing a robust chimeric antigen receptor T-cell therapy program in Australia: the Royal Prince Alfred Hospital experience // Cytotherapy. — 2022. — Vol. 24. — P. 45–48.
9. Viswanathan S., Bubela T. Current practices and reform proposals for the regulation of advanced medicinal products in Canada // Regen. Med. — 2015. — Vol. 10(5). — P. 647–663.

Материал поступил в редакцию 11 октября 2023 г.

REFERENCES (TRANSLITERATION)

1. Anagnostou T., Riaz I. B., Hashmi S. K. Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in acute lymphocytic leukaemia: a systematic review and meta-analysis // Lancet Haematol. — 2020. — Vol. 7. — P. 816–826.
2. Anderson W. F. Human gene therapy // Science. — 1992. — Vol. 256. — P. 808–813.
3. Caulfield T. Commentary: the law, unproven CAM and the two-hats fallacy: guest editorial // Focus Altern Complement Ther. — 2012. — Vol. 17(1). — P. 4–8.
4. Chisholm J., von Tigerstrom B., Bedford P., Fradette J., Viswanathan S. Workshop to address gaps in regulation of minimally manipulated autologous cell therapies for homologous use in Canada // Cytotherapy. — 2017. — Vol. 19(12). — P. 1400–11.
5. Marks P., Gottlieb S. Balancing safety and innovation for cell-based regenerative medicine // N. Engl. J. Med. — 2018. — Vol. 378. — P. 954–959.
6. Ogbogu U., Rachul C., Caulfield T. Reassessing direct-to-consumer portrayals of unproven stem cell therapies: is it getting better? // Regen. Med. — 2013. — Vol. 8(3). — P. 361–9.
7. O'Sullivan G. M., Philips J. G., Mitchell H. J. 20 Years of legislation — how Australia has responded to the challenge of regulating genetically modified organisms in the clinic // Front Med (Lausanne). — 2022. — Vol. 9.
8. Velickovic Z.M, Rasko J. E. Establishing a robust chimeric antigen receptor T-cell therapy program in Australia: the Royal Prince Alfred Hospital experience // Cytotherapy. — 2022. — Vol. 24. — P. 45–48.
9. Viswanathan S., Bubela T. Current practices and reform proposals for the regulation of advanced medicinal products in Canada // Regen. Med. — 2015. — Vol. 10(5). — P. 647–663.