



PerLek

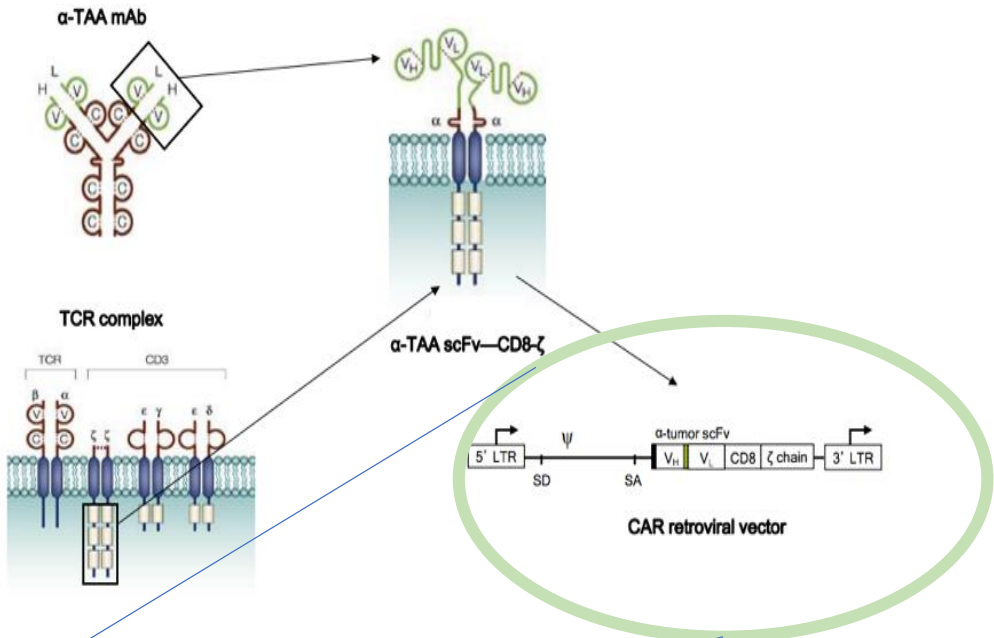
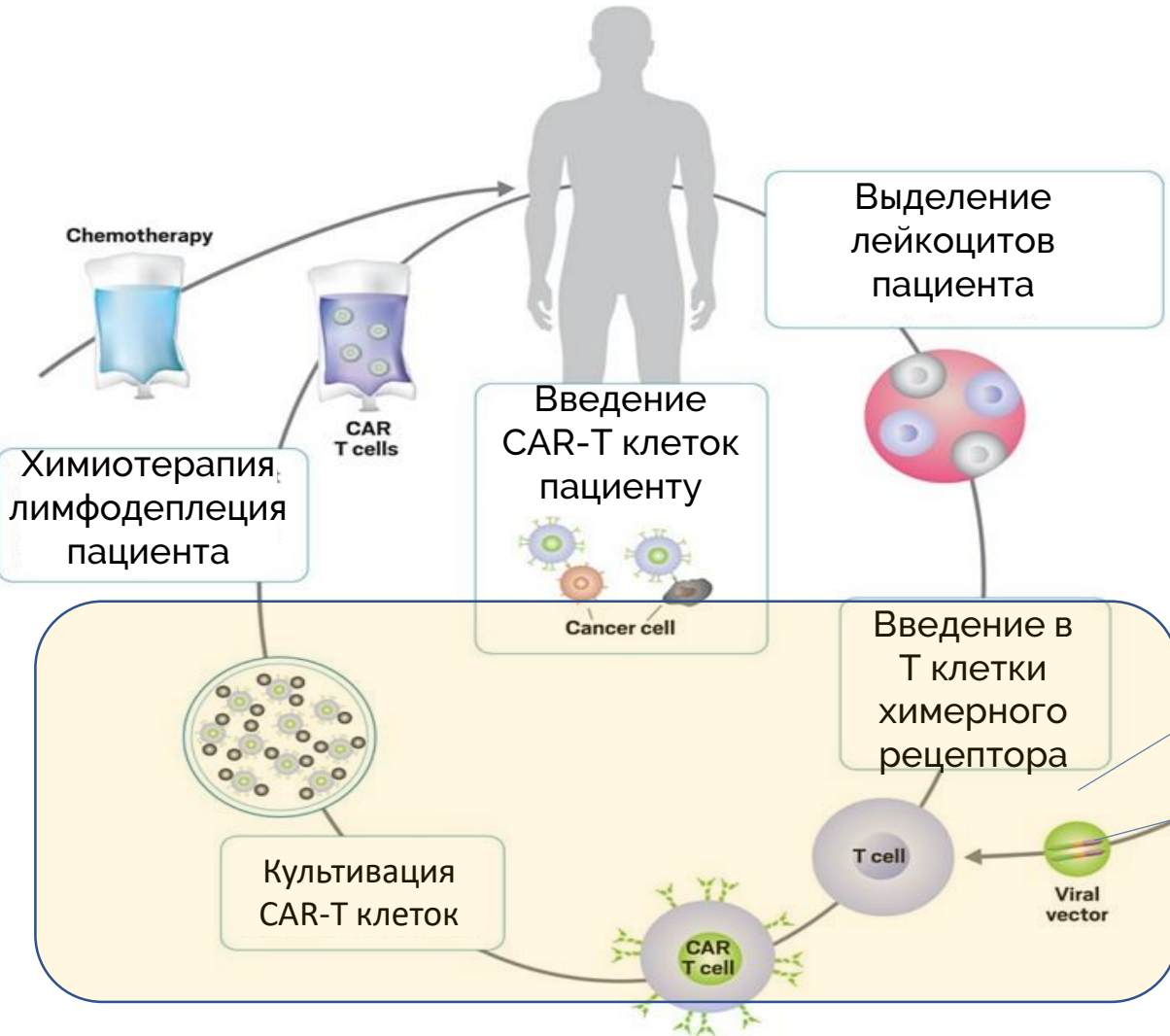
Госпитальные исключения: разработка и регистрация академических инновационных продуктов

Самсонов М.Ю. Директор Медицинской Дирекции АО «Р-Фарм»,
Попова М.О. Врач-гематолог, доцент кафедры гематологии,
трансфузиологии и трансплантологии ФПО, заведующая научной
лабораторией трансплантологии отдела биотехнологии НИИ детской
онкологии, гематологии и трансплантологии им Р.М. Горбачевой
ФГБОУ ВО Первый СПбГМУ имени академика И.П. Павлова

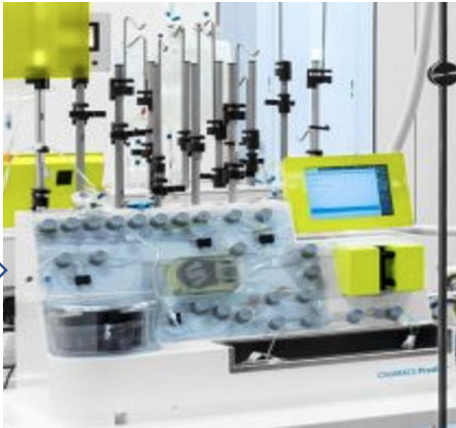
26 апреля 2023

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Наука и технология производства CAR-T



Возможна автоматизация всех этих процессов



Открытые системы, закрытые системы, автоматизация ...?

<https://www.lonza.com/news/2021-08-12-15-00>

Point-Of-Care CAR T-Cell Production (ARI-0001) Using a Closed Semi-automatic Bioreactor: Experience From an Academic Phase I Clinical Trial

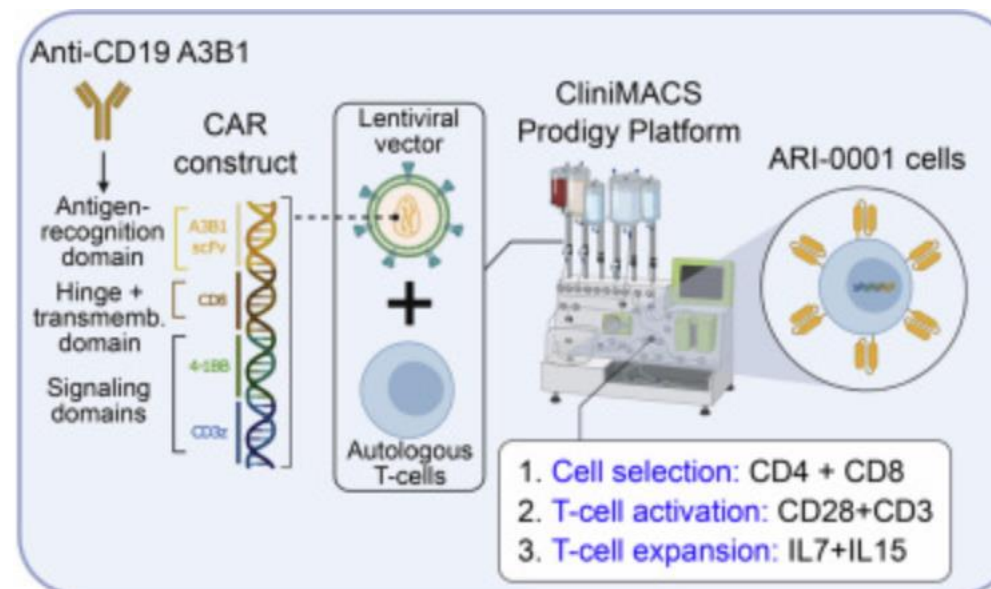
 Maria Castella^{1,2,3*},  Miguel Caballero-Baños^{4,5†},

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-27312-6>

OPEN

Multiple site place-of-care manufactured anti-CD19 CAR-T cells induce high remission rates in B-cell malignancy patients

Michael Maschan^{1,11}, Paolo F. Caimi^{2,9,11}, Jane Reese-Koc², Gabriela Pacheco Sanchez³,



<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00482/full>

Открытые системы, закрытые системы, автоматизация ...?



Lonza's cocoon system at Sheba hospital

<https://eng.hospital-direct.org.il/what-difference-between-shebas-house-car-t-therapy-and-other-commercial-car-ts.aspx>

<https://ashpublications.org/ashclinicalnews/news/3913/FDA-Places-Point-of-Care-CAR-T-Cell-Trial-on-Hold>

12 Aug 2021

Lonza and Sheba Medical Center Use Cocoon® Platform and Show Successful Clinical Outcomes in Patients Treated with CAR-T Cell Immunotherapy

- Four patients have been successfully dosed at Sheba Medical Center, Israel, with a CD19 autologous CAR-T cell therapy using Lonza's Cocoon® automated manufacturing Platform
- The data underscores the capability of Cocoon® to successfully manufacture immunotherapies at the point-of-care
- Three patients had complete responses, with another patient still under evaluation

<https://www.lonza.com/news/2021-08-12-15-00>

Сравнение ПОС CAR-T, произведенных в клинике Sheba и коммерческих CAR-T

Весь процесс выполняется внутри клиники

Кровь и клетки перевозятся самолетом

Качество клеток сохраняется

На качество клеток влияет замораживание

Возможно применять для широкого спектра заболеваний

Одобен для лечения нескольких заболеваний

Производство занимает около 10 дней

Производство занимает 1-2 месяца

Разделение производственных парадигм: медленный рассвет производства у койки пациента



- Испания, Израиль, Китай, Бразилия... Россия
- Академические или клинические учреждения при небольшой финансовой поддержке биотех. или государственных структур
- «Госпитальное исключение» (Испания) использовалось испанским регулирующим органом для разрешения CAR-T в 2021 году — первый полностью европейский CAR-T, производство на GMP площадке в академии, 1/3 коммерческой цены препарата.
- «сострадательное применение» (Бразилия), 2022 год, первое клиническое применение CAR-T, разработанного в Латинской Америке
- Бум CAR-s в Китае - государственная поддержка и внутригоспитальное производство

Open access Original research



Head-to-head comparison of in-house produced CD19 CAR-T cell in ALL and NHL patients

<https://eng.hospital-direct.org.il/car-t-cell-therapy-cost-israel.aspx>

<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.915342>

February 10 2021

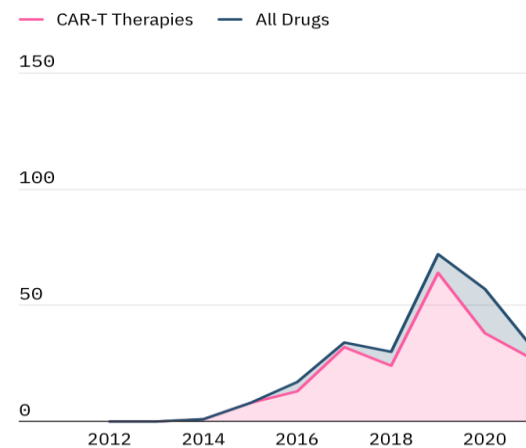
<https://jitc.bmj.com/content/jitc/8/1/e000148.full.pdf>

AEMPS authorises Hospital Clínic's CAR-T ARI-0001 for patients with acute lymphoblastic leukaemia

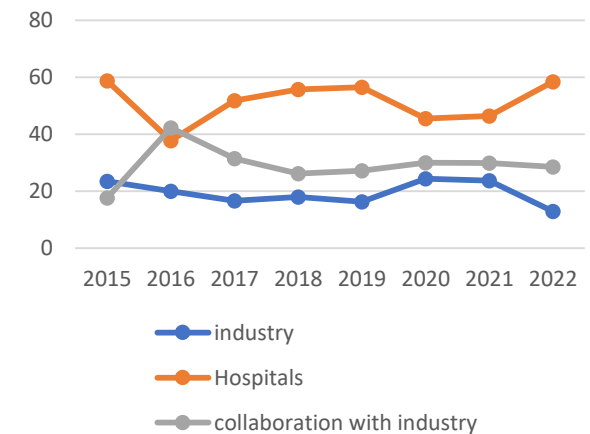
The Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) has approved CAR-T ARI-0001, developed by Hospital Clínic, as an advanced therapy drug of non-industrial production for its use in patients over 25 years of age with lymphoblastic leukaemia that is resistant to conventional treatments. It is the first CAR-T developed entirely in Europe to be approved by a regulatory agency.

doi: 10.3390/cancers14112667

China



Percentage comparison of CAR-T trails in China by sponsor



Зачем врачам и пациентам производство с госпитальным исключением?



- расширение доступа к передовым методам лечения для пациентов (препарат стримвелис – 600 тыс. евро – цена)
 - показания, еще не одобренные для коммерческих CART и других АТМР,
 - ускоренное время производства (из-за долгого цикла и сложной организации ~20% получают терапию)
 - более низкая стоимость (стримвелис – 600 тыс. евро и один клин. центр в Европе)
- health justice – возможность обеспечить лечение заболеваний, на которые фармацевтические компании не ориентируются
- при ситуациях, когда лечение разрабатывается для одного больного (“N-of-1”) – орфанные заболевания
- расширение возможностей и трансформация академических центров – как центров разработки и применения, а также регулирования разработки и применения прорывной генной и клеточной терапии и оплаты/компенсации/финансирования расходов на разработку и применение.

CORRESPONDENCE **OPEN**



Role of Hospital Exemption in Europe: position paper from the Spanish Advanced Therapy Network (TERAV)

Bone Marrow Transplantation;
<https://doi.org/10.1038/s41409-023-01962-0>

“Госпитальное исключение” – путь к CAR-Ts у койки больного?



Regulation (EC) No. 1394/2007, article 28.7

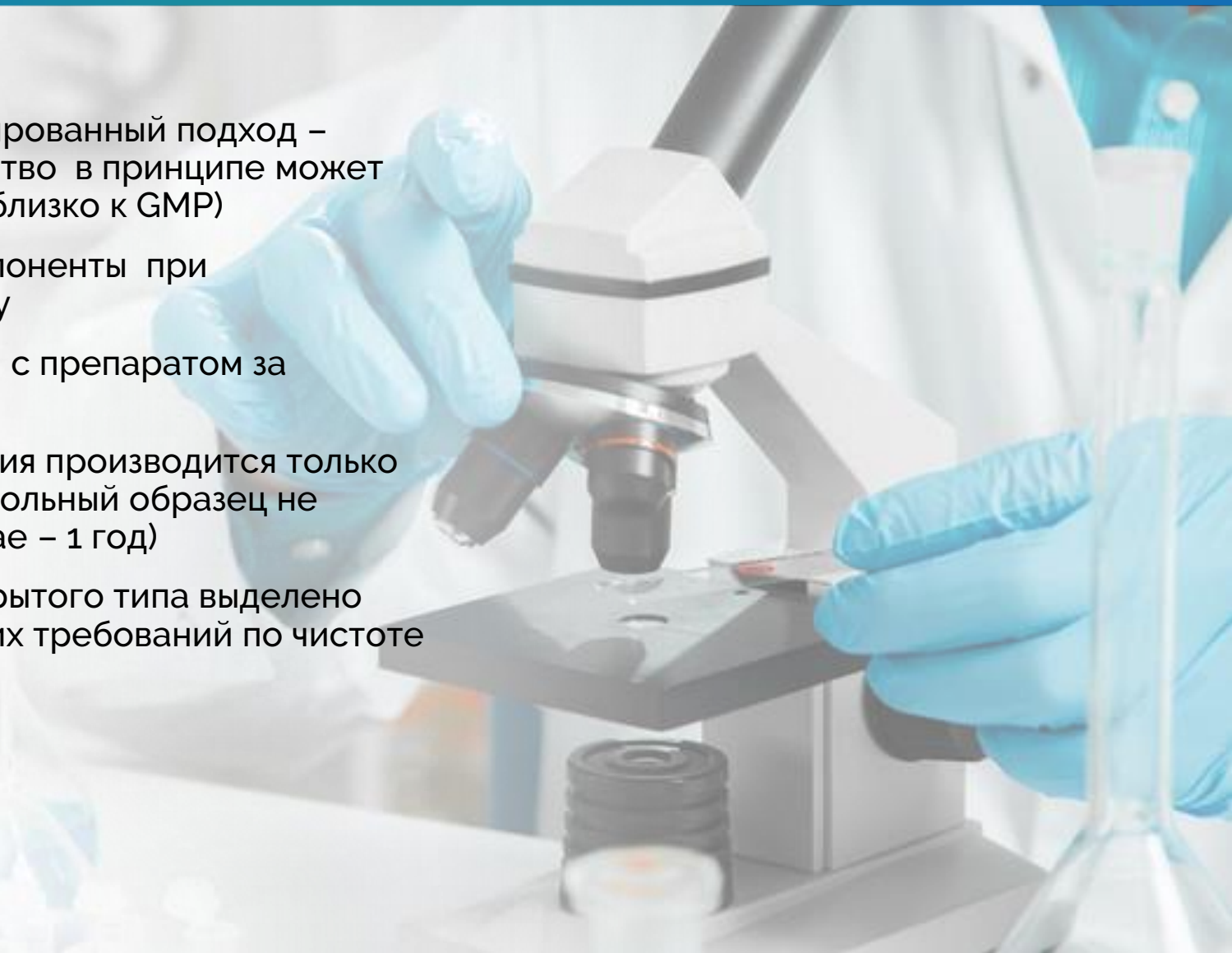
- препарат производится не на регулярной основе,
- применяется в том же учреждении, где изготавливается,
- под индивидуальное назначение конкретному пациенту
- под личную ответственность врача
- местный регулятор должен выдать разрешение на применение продукта при «Госпитальном исключении»
- Требования к производству должны соответствовать тем же **национальным** требованиям в отношении качества, прослеживаемости и фармаконадзора, которые применяются к разрешенным АМТР (GMP, GCP...)

- ‘7. Any advanced therapy medicinal product, as defined in Regulation (EC) No 1394/2007, which is prepared on a non-routine basis according to specific quality standards, and used within the same Member State in a hospital under the exclusive professional responsibility of a medical practitioner, in order to comply with an individual medical prescription for a custom-made product for an individual patient.

Manufacturing of these products shall be authorised by the competent authority of the Member State. Member States shall ensure that national traceability and pharmacovigilance requirements as well as the specific quality standards referred to in this paragraph are equivalent to those provided for at Community level in respect of advanced therapy medicinal products for which authorisation is required pursuant to Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency (*).

<https://www.ema.europa.eu>

- Допустим индивидуальный риск-ориентированный подход – академическое/госпитальное производство в принципе может быть не 100% GMP (однако максимально близко к GMP)
- Допустимо RUO сырье, материалы и компоненты при соответствующих требованиях к качеству
- Возможны несущественные манипуляции с препаратом за пределами производственной зоны
- Если в случае индивидуального назначения производится только 1 доза и она же вводится пациенту, контрольный образец не создается и не сохраняется (в ином случае – 1 год)
- Производство в системах полностью закрытого типа выделено особо и требует выполнения более мягких требований по чистоте помещений



Рассмотрение законопроекта Государственной Думой

21.03.2023

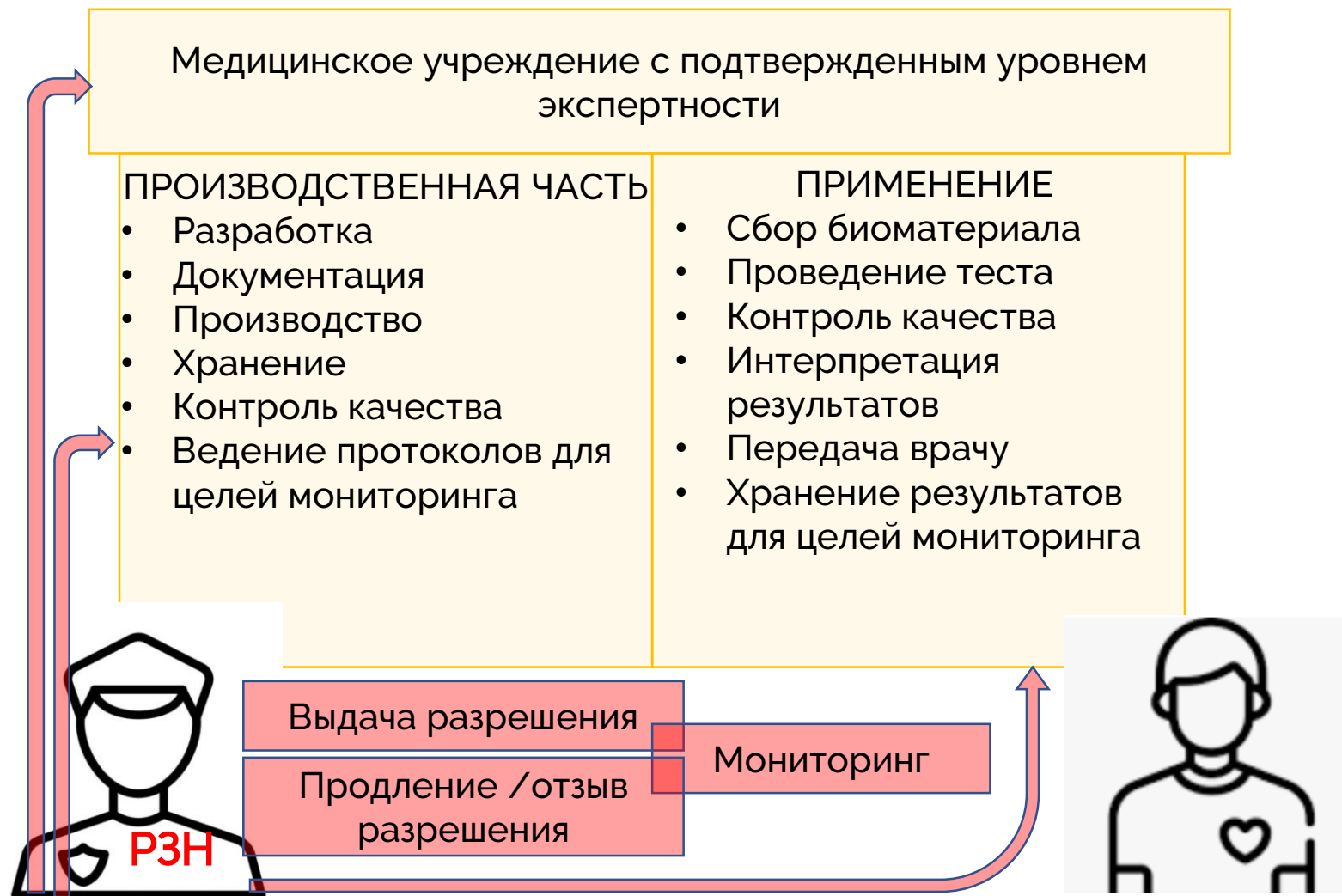
принять законопроект в первом чтении; представить поправки к законопроекту (Срок представления поправок в тридцатидневный срок со дня принятия постановления; 19.04.2023)

3369-8
ГД

- К биомедицинским клеточным продуктам не относятся объекты трансплантации, а также высокотехнологические лекарственные препараты ... подлежащие регистрации в соответствии с правом Евразийского экономического союза.
- Государственной регистрации не подлежат биомедицинские клеточные продукты, предназначенные для исполнения индивидуального медицинского назначения биомедицинского клеточного продукта, специально произведенного для отдельного пациента непосредственно в медицинской организации, в которой применяется биомедицинский клеточный продукт.
- Правительство Российской Федерации устанавливает порядок выдачи разрешений на производство и порядок обращения таких продуктов.

Пример реализации механизма лабораторно-разработанных диагностических тестов в законодательстве России

- 30.04.2021 подписаны поправки в 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»: появилось понятие «Незарегистрированные медицинские изделия для диагностики in vitro»
- 24.11.2021 принято Постановление Правительства РФ № 2026 - описывает все детали и требования к жизненному циклу НМИ
- 12.04.2023 РЗН выдал первое разрешение на применение - КлинЭкзом





РегЛек

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



**Огромная благодарность коллегам, помогавшим в
подготовке данного сообщения**

