


№3 ^{Том 9}
2021

Фармакоэкономика

теория и практика



ФЭ

Pharmacoeconomics
theory and practice

№3 ^{Volume 9}
2021

- АНАЛИЗ БЮДЖЕТНЫХ ЗАТРАТ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ
- ВАЛИДАЦИЯ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ АНАЛИЗА «ЗАТРАТЫ-ЭФФЕКТИВНОСТЬ» ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИНСУЛИН ДЕГЛУДЕК (ТРЕСИБА®) В СРАВНЕНИИ С ПРЕПАРАТОМ ИНСУЛИН ГЛАРГИН 300 ЕД/МЛ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
- ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ СФЕРЫ БИОМЕДИЦИНСКИХ КЛЕТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ В РОССИИ

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ СФЕРЫ БИМЕДИЦИНСКИХ КЛЕТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ В РОССИИ

Таубэ А.А.^{1,2}, Болатбекова М.С.³, Мельникова Е.В.¹, Кудлай Д.А.^{4,5}, Меркулов В.А.¹

¹ – ФГБУ НЦЭСМП Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет», г. Санкт-Петербург

³ – АО «ALG company», г. Алматы, Казахстан

⁴ – АО «ГЕНЕРИУМ», г. Москва

⁵ – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

DOI: <https://doi.org/10.30809/phe.3.2021.3>

Успешное развитие экономики современного государства непосредственно связано с выходом на рынок новых высокотехнологичных инновационных лекарственных препаратов. Для России процесс разработки и внедрения биомедицинских клеточных продуктов станет основой для успешной трансформации фармацевтического рынка в наукоемкую рыночную экономику. БМКП способны выступать одним из основных инструментов такого перспективного и капиталоемкого направления, как регенеративная медицина.

Область терапии БМКП быстро развивается, но и по сей день существуют вопросы относительно безопасного применения терапии БМКП. Растущая потребность в эффективных рекомендациях для участников рынка БМКП определила актуальность настоящего исследования.

Цель. Многофакторный анализ перспектив и барьеров развития рынка БМКП для обоснования и разработки рекомендаций для инвесторов, фармацевтических производителей и дистрибьютеров для производства и реализации БМКП в России.

Материалы и методы. Материалами послужили нормативные правовые документы регуляторных органов: США, ЕС, РФ, ЕАЭС, а также аналитические материалы открытого доступа.

Результаты. Сравнительный анализ особенностей производства и формирования себестоимости аутологичных и аллогенных БМКП выявил пути развития рынка БМКП. Далее были выделены и охарактеризованы ключевые направления перспективного развития рынка БМКП, выделены факторы риска, драйверы и барьеры.

Заключение. В направлении нормативной поддержки:

– создать общий реестр мониторинга результатов исследования и применения БМКП.

– разработать информационную среду для сопоставления больших наборов данных жизненного цикла БМКП, полученных из разных источников.

– разработать регуляторные подходы к обращению БМКП на рынке.

В направлении технологической поддержки:

– планировать внедрение автоматизации большинства этапов производственного процесса;

– предусмотреть освоение методов трансфера технологий;

– поддерживать в актуальном функционирующем состоянии фармацевтическую систему качества;

– внедрить платформу для обучения квалифицированных кадров для данной области.

В направлении маркетинговой поддержки:

– с помощью интеграционных технологий создать системы логистических цепочек, способных обеспечивать поддержание как бесперебойных поставок БМКП так и минимизировать риски для качества продуктов и стабильности цепочки поставок;

– планирование поставок должно учитывать сроки годности и условия хранения БМКП;

– при бизнес-планировании инвестиций учитывать, что масштабирование производства приводит к снижению себестоимости, а увеличение применения БМКП в рутинной медицинской практике приводит к увеличению приведенной стоимости;

– проводить обучение сотрудников производства, дистрибьютеров и медицинского персонала.

– разработать систему классификации БМКП, позволяющую реализовать стратегии коммерциализации для каждого класса продуктов.

Ключевые слова: фармацевтический рынок, биомедицинский клеточный продукт, препараты на основе клеток и тканей человека, трансфер технологии, цепочка поставок, риск ориентированный подход.

Успешное развитие экономики современного государства непосредственно связано с выходом на рынок новых высокотехнологичных инновационных лекарственных препаратов (ЛП). Для России процесс разработки и внедрения биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) станет основой для успешной трансформации фармацевтического рынка в наукоемкую рыночную экономику. БМКП способны выступать одним из основных инструментов такого перспективного и капиталоемкого направления, как регенеративная медицина.

Область терапии БМКП быстро развивается, но и по сей день существуют вопросы относительно безопасного применения терапии БМКП. В связи со сложностью и вариабельностью состава, неэффективностью существующей цепочки поставок и высокой стоимостью БМКП возникает необходимость оценить все риски вложения в отрасль для инвесторов. Растущая потребность в эффективных рекомендациях для участников рынка БМКП определила актуальность настоящего исследования.

В России обращение БМКП регулирует 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» [1], который ввел термин «биомедицинский клеточный продукт». Законодательство ЕАЭС относит данную группу ЛП к высокотехнологичным лекарственным препаратам [2] или средствам (АТМП) [3]. Аббревиатура АТМП заимствована из европейского зако-



нодательства и является сокращением от «Advanced therapy medicinal products» - лекарственные препараты передовой терапии [4]. К ним относят ЛП с использованием в качестве активного ингредиента гены, клетки или продукты тканевой инженерии. БМКП чрезвычайно вариабельны по составу, происхождению и типам используемых клеток, например, они могут представлять собой [5] стволовые клетки, детерминированные клетки-предшественники или дифференцированные клетки. Их наиболее распространенная классификация следующая [1]: аутологичные, аллогенные и комбинированные продукты.

Аутологичные терапевтические продукты: БМКП на основе клеток, полученных непосредственно от пациента, далее процессированных в соответствии с технологическим процессом, а затем примененных для лечения того же пациента. К другой широкой категории относятся аллогенные биомедицинские клеточные продукты, на основе клеток, полученных от донора. В качестве источника клеток для аллогенного БМКП могут выступать эмбриональные стволовые клетки, индуцированные плюрипотентные клетки и многие другие клетки донора [6].

Степень удовлетворения потребности в лечении социально значимых, генетических и тяжелых заболеваний является очень важным фактором развития отечественного рынка регенеративной медицины и фармацевтического рынка в целом. Доказанная эффективность и значительные преимущества в переносимости терапии, достигаемые с помощью продуктов данной категории, по сравнению с классическими ЛП, также являются необходимыми характеристиками при разработке новых БМКП.

Основные сегменты регенеративной медицины: клеточная терапия, генная и генно-модифицированная терапия [7], тканевая инженерия [8,9].

На сегодняшний день лечение генными и клеточными продуктами стало направлением, с которым связаны наибольшие ожидания по излечению социально-значимых заболеваний, таких как: онкология, кардиология, сахарный диабет, нейродегенеративные расстройства. Они предназначены для «замены или восстановления больных, поврежденных или отсутствующих тканей» [10]. По данным исследовательской компании Alliance for Regenerative Medicine [11], в мире на первую половину 2020 г. насчитывалось 1001 компаний-разработчиков, ведущих исследования в области регенеративной медицины, из них: 238- в Европейском регионе и Израиле, 543- в Северной Америке. Всего в мире проводится 1283 клинических исследований, в том числе 632 исследования в клеточной терапии, 515- в генной терапии, 136- в тканевой инженерии. По прогнозам [11] финансирование отрасли в 2021 году составит 13,5 млрд. долларов.

Несмотря на сформированную нормативную правовую базу рынок БМКП в России развивается крайне медленно. К настоящему времени всего одна российская компания, в лице АО «ГЕНЕРИУМ», получило лицензию на производство БМКП и разрешение Минздрава РФ (12.03.2021) на проведение клинических испытаний (КИ) III фазы на продукт GNR-079 (сфероиды из аутологичных хондроцитов человека, связанных матриксом) в 7 медицинских организациях на 104 пациентах. Всего в России (на 04.08.2021) 41 медицинская организация имеет аккредитацию на проведение КИ БМКП.

Для регулирования обращения на рынке БМКП формируется комплексная система специфических требований, которая должна учитывать особенности и разнообразие БМКП. Отличительными особенностями БМКП от традиционных и биотехнологических ЛП являются [12, 13, 14, 15]:

- особенности получения исходного материала
- вариабельность как источников получения клеток и тканей, так и характеристик полученного материала;
- зависимость качества сырья (клеток и тканей) от условий отбора, обработки, хранения и транспортировки;
- высокая возможность контаминации исходных клеток инфекционными агентами, невозможность стерилизации исходного и готового продукта;
- проведение доклинических исследований на схожих (гомологических) моделях. Для этого создается БМКП, в состав которого входит клеточная линия животного происхождения, сходного с БМКП, предназначенным для использования у человека;
- процесс производства в основном основан на ручных операциях;
- риски, связанные с готовой продукцией: ограниченный срок хранения; особенности хранения и транспортировки, механизм (механизмы) действия, небольшой объем серий (для некоторых типов продуктов);
- специфические риски для третьих лиц и окружающей среды.

Определение стратегии доступа к рынку БМКП может помочь инвесторам и производителям ЛП в определении плана разработок, параметров производственных затрат, составлении бизнес-плана и, в конечном итоге, получить коммерческую отдачу от инвестиционных вложений.

Целью исследования явился многофакторный анализ перспектив и барьеров развития рынка БМКП для обоснования и разработки рекомендаций для инвесторов, фармацевтических производителей и дистрибьютеров для производства и реализации БМКП в России.

Материалы и методы

Материалами послужили нормативные правовые документы регуляторных органов: США, Евросоюза, РФ, ЕАЭС, а также аналитические материалы открытого доступа Alliance for Regenerative Medicine (<https://alliancerm.org/>), Allied market research, Gilead Sciences, Inc./ Kite Pharma, научные публикации по системам обеспечения качества клеточных продуктов, организации производства. Alliance for Regenerative Medicine – международная организация, которая, в течении последних 11 лет, реализует перспективы развития передовых методов лечения. Также, в дополнение к анализу были использованы данные Государственного реестра лекарственных средств и официальная статистика России (Росстат).

В исследовании применялись логические методы системного анализа, сравнения, аналогий, аналитические и вероятностно-теоретические методы.

Результаты и обсуждение

На первом этапе был проведен сравнительный анализ особенностей производства и формирования себестоимости аутологичных и аллогенных БМКП. Результаты (табл. 1) показали, что масштабирование и снижение себестоимости производства и логистических цепочек характерно для аллогенных БМКП. Для аутологичных БМКП также не имеет смысла проводить клинические испытания. Следует учитывать, что при масштабировании производства или трансфере технологий риски применения БМКП имеют тенденцию к возрастанию. Программа контроля рисков для аллогенных продуктов должна быть предусмотрена более обширной, чем для аутологичных БМКП. Однако научно-техническое развитие, совершенствование технологий, процессов производства, внедрение новых подходов к масштабированию производства, подходов к обеспечению и контролю качества смогут снизить риски, связанные с разработкой новых БМКП в перспективе. Еще одним направлением снижения стоимости аутологичных БМКП является разработка новых технологий выделения, культивирования клеток и производства готовых ЛП. Стоимость аллогенных БМКП в перспективе может быть снижена за счет совершенствования процессов трансфера технологий, масштабирования и оптимизации процессов производства и логистической цепи. КИ остаются затратной частью жизненного цикла БМКП. В случае аутологичного БМКП под масштабированием производства понимается увеличение количества серий продукта, так как одна серия соответствует одному пациенту. Для аллогенных БМКП возможно масштабирование как с увеличением количества серий, так и с увеличением размера серии. Себестоимость как аутологичного, так и аллогенного БМКП остается высокой, но для аллогенного продукта затраты можно потенциально снизить с увеличением масштаба производства и оптимизации логистики.

Ключевые направления развития отрасли БМКП

Далее были выделены ключевые направления перспективного развития рынка БМКП.

Автоматизация производства клеточных продуктов

В производстве БМКП автоматизация может использоваться для увеличения масштабов производства по культивированию клеток и минимизации рисков контаминации как сырья так и готовых ЛП. Автоматизация предполагает полный контроль над всеми этапами технологии, что, в результате, должно привести к оптимизации процесса производства в целом; минимизации трудозатрат по обеспечению качества; снижению влияния человеческого фактора при контроле качества; снижению рисков в цепочке поставок за счет оптимизации обеспечения качества.

Внедрение технологий автоматизации в производственный процесс и аналитическую лабораторию требует разработки стратегии, которая учитывает:

- затраты и время, необходимые для внедрения эффективного процесса автоматизации;
- стоимость этапа разработки БМКП и вероятность его вывода на коммерческий рынок;
- риски при изменении, масштабировании или трансфере технологии производства.

Таблица 1. Особенности производства аутологичного и аллогенного биомедицинских клеточных продуктов

Параметр	Аутологичный БМКП	Аллогенный БМКП
Применение	– для одного пациента (персонализированная терапия)	– для более чем одного пациента
Организация производства	– комплексность планирования и организации процесса производства – комплексность планирования дистрибуции – не подходит для экстренных ситуации	– возможность планирования процесса производства и организации логистики – возможно традиционное планирование дистрибуции – возможно применение в экстренных ситуациях
Особенности	– часто: очень маленькое количество исходного биоматериала и инвазивные процедуры его получения – отсутствие рисков «трансплантат против хозяина» – риски контаминации при производстве продукта	– использование для получения продукта хорошо охарактеризованного донорского материала и/или клеточной линии – риски «трансплантат против хозяина» – риски как контаминации на этапе получения исходного материала так и внутрипроизводственная контаминация
Трансфер производства	да	да
Масштабирование производства	да	да
Клинические испытания	да (забор биоматериала, и применение произведенного продукта осуществляется у одного и того же пациента)	да (получение биоматериала от здорового донора, применение широкому кругу пациентов)
Себестоимость	высокая стоимость	высокая стоимость

Проектирование и внедрение нестандартного оборудования значительно увеличивает капитальные вложения производителя. Инвестору необходимо предусмотреть и учесть дополнительные расходы, связанные со сроками разработки нестандартного оборудования, его интеграции в имеющиеся производственные мощности предприятия и его технического обслуживания. Следует принимать во внимание, что инвестиции в автоматизацию производства окупятся при увеличении масштабов производства и в случае достаточно высокой приведенной стоимости продукции. С другой стороны, необходимо учитывать совокупные риски, возникающие при разработке, производстве, клинических исследованиях и последующего вывода продукта на рынок.

Стоимость разработки и внедрения автоматизации может быть достаточно высокой, а ее внедрение на этапе ранней разработки или клинических испытаний с одной стороны уменьшает технологический риск, с другой - создает дополнительные риски возникновения проблем или невозможности воспроизведения или масштабирования технологии из лаборатории в производство, а также экономической неэффективности при коммерциализации за счет высокой себестоимости. В связи с перечисленными проблемами, разработчикам БМКП необходима хорошо продуманная стратегия для правильного внедрения автоматизации в процесс производства.

Автоматизация в сочетании с надежной и эффективной стандартизации, мониторинга процессов, воспроизводимости продукции приводит к увеличению первоначальных затрат на производство. В тоже время возможность автоматизировать процессы производства должна обеспечить более высокий уровень контроля с помощью современных систем управления автоматизацией и сбора данных с помощью программного обеспечения, вследствие чего снижаются риски невозможности, стандартизации и обеспечения качества.

Мониторинг и контроль качества

Контроль качества и его обеспечение при производстве [16] БМКП определяется на этапе разработки, и включает показатели качества исходных материалов (клеточных линий, вспомогательных материалов, фармацевтических субстанций и других составляющих), условия производственной среды (температура, влажность, перепад давлений, содержание частиц и результаты микробиологического контроля и тд), параметры эксплуатации технологического оборудования.

На таких этапах разработки как доклинические и клинические исследования анализируются следующие параметры: эффективность продук-

та, его безопасность, все побочные явления и серьезные нежелательные реакции для принятия решения о продолжении разработки БМКП. На стадии производства отслеживание отклонений и принятие корректирующих и предупреждающих действий, позволяет сводить к минимуму производственные риски для БМКП, не соответствующего требованиям, установленным при его государственной регистрации.

Риски, связанные с применением БМКП [14], зависят от происхождения клеток, технологического процесса, неклеточных компонентов, назначения, хранения, соблюдения медицинским персоналом и пациентами правил обращения и применения БМКП. Разнообразие состава БМКП может создавать различные степени рисков для пациентов, медицинского персонала, населения в целом и окружающей среды. Планы разработки БМКП и системы управления рисками на предприятии должны быть созданы отдельно для каждого конкретного БМКП в соответствии с подходом, основанным на многофакторности рисков [17]. При производстве параллельно на одном предприятии нескольких БМКП с разными рисками следует учитывать, что создается высокий риск перекрестной контаминации [18]. Риски могут быть снижены посредством обеспечения функционирующей фармацевтической системы качества на производстве, учитывающей особенности биомедицинского клеточного продукта, и организации системы фармаконадзора на протяжении всего жизненного цикла БМКП.

При составлении плана управления рисками следует:

- определить факторы риска;
 - ранжировать и приоритизировать риски
 - составить план управления рисками;
 - контролировать выполнение утвержденного плана;
 - проводить сбор и анализ поступающей обратной связи;
 - корректировать план в зависимости от поступающей информации
- Результаты проведенной оценки рисков по категориям, связанные с исходным материалом представлены в таблице 2. Риски связанные с клеточной линией зависят от свойств клеточной линии, возможностей ее изменений, а также от применяемых технологий. Вспомогательные вещества, хотя и проходят предварительную оценку на возможные риски, обладают различным потенциалом.

Риски на стадиях производства и обращения представлены в таблице 3. К факторам риска, связанным с исходным материалом относятся клеточная линия и вспомогательные материалы. Если риски, связанные с исходными материалами, достаточно однородны и предсказуемы, то



спектр рисков, которые могут возникнуть на разных стадиях технологической более широк и их прогнозирование является одной из самых важных задач.

Таблица 2.

Риски, связанные с материалом для производства биомедицинских клеточных продуктов

Факторы риска	Описание риска
Клеточная линия	Иммуногенность, пирогенность, токсичность
	контаминация
	туморогенность
	Неконтролируемое биораспределение
	Деструкция клеток
	Образование эктопической ткани
	Перепутывание материала
	Неоднородность клеточных линий
Вспомогательные материалы (факторы роста, ферменты, антитела, цитокины, сыворотки и антибиотики)	Иммуногенность
	Эндотоксины

Цепочка поставок и транспортная логистика

Общепринятая схема поставок биологических ЛП также как и транспортная логистика для БМКП неприменима. Система управления цепочкой поставок - это совокупность политик, процедур и инструментов, используемых производителями для определения, контроля и документирования потока материалов в производственные организации. Цепочка поставок сырья и продукции является важным элементом производства БМКП и для эффективного внедрения производственного регламента для продуктов клеточной терапии требуется разработка и внедрение надежной системы управления цепочкой поставок. Основная цель системы - обеспечить бесперебойную поставку клинических материалов, отвечающих всем нормативным требованиям в соответствии с нормативными актами. Система должна включать идентификацию и спецификацию сырья, а также источники и квалификацию всех поставщиков сырья и услуг, условия и сроки хранения. Кроме того, учитывая специфику исходных материалов и ограниченные сроки стабильности конечного продукта, все мероприятия должны проводиться в короткие сроки. В связи с этим на предприятии-держателе регистрационного удостоверения и у дистрибьюторов, участвующих в логистической цепочке должны быть созданы единая система мониторинга с момента забора биоматериала у донора до получения информации о нежелательных реакциях у реципиента, прослеживаемость не только серии в целом, но отдельных БМКП внутри серии. Такая система позволит выяв-

Таблица 3.

Риски на этапах жизненного цикла биомедицинских клеточных продуктов

Стадии	Факторы риска	Описание риска
Этап: производство		
Отбор донора	Происхождение клеток	Передача инфекционных болезней
Забор материала	Технологии получения и культивирования	Микробиологическое загрязнение; примесь остаточных исходных и промежуточных продуктов
Выделение клеток из биологического материала	Технологии получения и культивирования	Неоднородность клеточных линий
Получение стандартной популяции однородных клеток	Технологии получения и культивирования, контроля качества	Потенциально нельзя исключить риск образования недифференцированных клеток, контаминация
Формирование готового продукта	Стабильность клеточных линий	Разнообразные (все вышеперечисленные)
Этап: обращение и применение		
Хранение и транспортировка	Надлежащая практика хранения; Условия стабильности; Условия транспортировки	Отсутствие прослеживаемости; Логистическая цепочка Температурный режим
Применение	Надлежащая практика дистрибуции; Навыки медицинского персонала и пациента	Отсутствие прослеживаемости; Риски для пациентов, третьих лиц и окружающей среды Недостаточная компетенция медицинского персонала

лять незначительные отклонения в производстве и новые нежелательные реакции при применении.

Трансфер технологии и масштабируемость

Трансфер технологии является одним из ключевых процессов в разработке и последующем масштабировании БМКП. Трансфер технологии и масштабирование имеют решающее значение для прогресса, расширения индустрии клеточной терапии и коммерческой реализации.

ICH Q10 [16] определяет передачу технологий как этап жизненного цикла разработки продукта, передачу знаний о продуктах и процессах между разработкой и производством, а также внутри или между производственными площадками для достижения производства качественного ЛП. Трансфер технологии - это передача всей информации, необходимой принимающей производственной площадке, который неразрывно связан с внедрением инноваций и ноу-хау других производств с целью развития и модернизации. Коммерциализация производства любого ЛП начинается с процесса передачи технологии из лаборатории на производство.

Процесс передачи технологии включает [19] передачу научной и технической информации, а именно: научные справочные публикации, протоколы выделения клеток, протоколы анализов, СОПы, ведомость материалов для производства, спецификации сырья и данные о параметрах процесса. В результате передачи технологии технический персонал производства получает представление о концепции клеточного продукта и всех стадиях производственного процесса. При трансфере технологии необходимо учитывать правила надлежащей производственной практики и определить критические этапы технологии, а также разработать соответствующие системы обеспечения и контроля качества и спецификации для управления процессом, начиная с квалификации поставщиков для закупки сырья и заканчивая организацией поставкой конечного продукта для применения пациентом и обучением медицинского персонала и пациентов.

Обучение персонала

Производителю и дистрибьютору на основе риск-ориентированного подхода необходимо определить участки с наиболее высокими рисками. Далее провести целевое обучение сотрудников, разработать документацию системы менеджмента качества и сосредоточить более квалифицированных специалистов на производственных участках с выявленным наиболее высоким риском.

Анализ рисков

Анализ рисков базируется на концепциях надлежащих практик, выполнение которых на всех стадиях жизненного цикла гарантирует стабильное получение БМКП, соответствующего требованиям, установленным при его государственной регистрации. Далее следует определить коммерческие риски, связанные с построением логистических цепочек, востребованностью БМКП на российском рынке, себестоимостью, административными барьерами.

На основании выявленных рисков, а также анализа рынка аналогов БМКП в мире определены следующие драйверы и барьеры в развитии рынка БМКП, которые можно экстраполировать на рынок БМКП в России (таблица 4).

Драйверами для развития рынка БМКП можно считать развитие новых технологий в области получения, применения, культивирования, хранения БМКП, возможность участия в государственных программах по развитию клеточных технологий. Развитие новых технологий дает новые возможности и подходы к стандартизации и снижению себестоимости БМКП. Разработка и производство БМКП позволит занять место среди ведущих игроков отрасли. К основным барьерам развития данной отрасли следует отнести: комплексность производственных процессов, высокую специфичность производства, протоколов клинических исследований, нехватку квалифицированных кадров, отдельное лицензирование производства и создание специализированных нормативных документов [20,21]. В мире разрабатываются и внедряются регуляторными органами специализированные нормативные документы и руководства для разработчиков БМКП: внедрение надлежащей производственной практики отдельно для клеточных и генных продуктов, правил проведения доклинических и клинических исследований БМКП [5]. КИ БМКП требуют разработки сложных и специфичных дизайнов с учетом ограниченного количества испытуемых и отнесены к барьерам. Разнообразие типов клеток несет в себе как новые возможности, так и новые риски, поэтому отнесено и к барьерам, и к драйверам.

Деятельность регуляторных органов, формирующих нормативный ландшафт отрасли, может быть, как барьером, так и драйвером развития данной отрасли. Например, введение регуляторным органом ЕС правила ускоренной регистрации позволило сократить срок вывода на рынок ЛП для лечения острого лимфобластного лейкоза Kутгiаh до 4 лет. В 2020 г. Европейская комиссия выпустила предложение о временном смягчении правил в отношении клинических испытаний продуктов с использованием генетически модифицированных организмов для лечения или профилактики COVID-19. Своевременное принятие актуальных нормативных правовых документов позволит ускорить развитие рынка БМКП в России.

Нехватка квалифицированных кадров является общей проблемой современного российского фармацевтического рынка, поэтому может быть отнесена к условному (неспецифическому) барьеру для развития рынка БМКП в России.

Заключение

На основе проведенного многофакторного анализа были выявлены драйверы и барьеры для развития рынка БМКП в РФ и, на основании риск-ориентированного подхода, разработаны следующие рекомендации для потенциальных инвесторов и участников фармацевтического рынка:

1. В направлении нормативной поддержки:
 - необходимо создание общего реестра для мониторинга результатов исследования и применения БМКП, который включает данные о долгосрочных исследованиях препаратов данной группы, о нежелательных реакциях, также дизайн клинических исследований;
 - на федеральном уровне разработать информационную среду для сопоставления больших массивов данных жизненного цикла БМКП, полученных из разных источников – производства; данных о клинических исходах; медицинских карт, системы фармаконадзора, чтобы идентифи-

цировать комбинацию факторов, ведущих к успешной коммерциализации нового продукта;

- разработать новые регуляторные подходы к обращению БМКП на рынке, например, условной регистрации БМКП, основанных на анализе вероятных рисков (исходя из практики США и ЕС). Для этого различные профессиональные ассоциации и организации представляющие интересы основных игроков на фармацевтическом рынке должны на разных уровнях вступать в диалог с регуляторным органом для разработки оптимальной стратегии государственного регулирования рынка обращения БМКП.

2. В направлении технологической поддержки:

- планировать внедрение автоматизации максимально возможного количества этапов производственного процесса с учетом всех выявленных рисков для конкретного БМКП;
- предусмотреть освоение методов трансфера технологий в целях производства безопасных и эффективных БМКП;
- поддерживать в актуальном функционирующем состоянии фармацевтическую систему качества, учитывающую особенности БМКП;
- внедрять платформы и образовательные модули для обучения квалифицированных кадров для данной области. Возможна разработка различных очных и заочных программ обучения с привлечением специалистов из разных областей.

3. В направлении маркетинговой поддержки:

- создать систему логистических цепочек, способную обеспечивать бесперебойную поставку БМКП с минимальными рисками для качества;
- планирование поставок должно учитывать стабильность и условия хранения БМКП;
- при бизнес-планировании инвестиций учитывать, что масштабирование производства приводит к снижению себестоимости, а увеличение применения БМКП в рутинной медицинской практике приводит к увеличению приведенной стоимости;
- проводить обучение сотрудников производства и дистрибьютеров и медицинского персонала для снижения рисков на всех этапах жизненного цикла БМКП;
- разработать систему классификации БМКП, позволяющую реализовать специализированную стратегию коммерциализации для каждого класса БМКП. При этом следует учитывать, что аллогенные БМКП являются более перспективными для масштабирования.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Федеральный закон от 23.06.2016 N 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах». [Электронный ресурс] // Справочная система «Консультант Плюс». Версия Проф. <http://www.consultant.ru/document/>

Таблица 4.

Драйверы и ограничители рынка биомедицинских клеточных продуктов

Драйверы	Барьеры
– обнаружение новых типов клеток;	– обнаружение новых типов клеток;
– интенсивные вложения со стороны правительств и венчурных фондов в R&D;	– высокая стоимость разработки и производства;
– появление нового оборудования и интеграционных технологий, способных оптимизировать и стандартизировать производство и выработать подходы к снижению производственных издержек;	– неопределенность окупаемости затрат;
– развитие клеточных банков, криохранилищ и технологий хранения;	– технологические сложности масштабирования клеточных технологий, которые определяются в первую очередь технологиями культивирования и хранения клеток человека;
– получение субсидий от государства, участие в государственных программах;	– специфичность технологий;
– высокая окупаемость в случае успеха;	– разработка индивидуальных дизайнов клинических исследований, сложность в наборе пациентов;
– престиж на фармацевтическом рынке, нематериальные активы;	– отсутствие стандартных протоколов лечения осложняет работы по повышению эффективности препаратов;
– влияние регуляторных органов	– нехватка квалифицированных кадров;
	– влияние регуляторных органов



- cons_doc_LAW_199967/ Federal'nyj zakon ot 23.06.2016 N 180-FZ «O biomeditsinskih kletochnyh produktah». [Jelektronnyj resurs] // Spravochnaja sistema «Konsul'tant Pljus». Versija Prof. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_199967 (In Russ.)]
2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 (ред. от 23.04.2021) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» [Электронный ресурс] // Справочная система «Консультант Плюс». Версия Проф. <https://login.consultant.ru/link/?req=doc&base=LAW&n=384316&demo=1> [Reshenie Soveta Evrazijskoj jekonomicheskoj komissii ot 03.11.2016 N 78 (red. ot 23.04.2021) «O Pravilah registracii i jekspertizy lekarstvennyh sredstv dlja medicinskogo primeneniya» [Jelektronnyj resurs] // Spravochnaja sistema «Konsul'tant Pljus». Versija Prof. <https://login.consultant.ru/link/?req=doc&base=LAW&n=384316&demo=1> (In Russ.)]
3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». [Электронный ресурс] // Справочная система «Консультант Плюс». Версия Проф. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207379/ [Reshenie Soveta Evrazijskoj jekonomicheskoj komissii ot 03.11.2016 N 78 (red. ot 23.04.2021) «O Pravilah registracii i jekspertizy lekarstvennyh sredstv dlja medicinskogo primeneniya» [Jelektronnyj resurs] // Spravochnaja sistema «Konsul'tant Pljus». Versija Prof. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207379/ (In Russ.)]
4. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. OJ L 324, 121–137 (2007).
5. Тихомирова А.В., Горячев Д.В., Меркулов В.А., Лысикова И.В., Губенко А.И., Зебрев А.И., Соловьева А.П., Ромодановский Д.П., Мельникова Е.В. Доклинические и клинические аспекты разработки биомедицинских клеточных продуктов // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2018; 8(1): С.23–35. [Tihomirova A.V., Gorjachev D.V., Merkulov V.A., Lysikova I.V., Gubenko A.I., Zebrev A.I., Solov'eva A.P., Romodanovskij D.P., Mel'nikova E.V. Doklinicheskie i klinicheskie aspekty razrabotki biomeditsinskih kletochnyh produktov // Vedomosti Nauchnogo centra jekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya 2018; 8(1): S.23–35. (In Russ.)] DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-1-23-35.
6. Мельникова Е.В., Горяев А.А., Савкина М.В., Меркулова О.В., Чапленко А.А., Рачинская О.А., Семенова И.С., Трусов Г.А., Меркулов В.А. // Международный опыт нормативно-правового регулирования препаратов, содержащих жизнеспособные клетки человека. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2018. №18(3). С.150–160. [Mel'nikova E.V., Gorjaev A.A., Savkina M.V., Merkulova O.V., Chaplenko A.A., Rachinskaja O.A., Semenova I.S., Trusov G.A., Merkulov V.A. // Mezhdunarodnyj opyt normativno-pravovogo regulirovaniya preparatov, sodержashhiih zhiznesposobnye kletki cheloveka. BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie. 2018. №18(3). S.150–160. (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-3-150-160>
7. Рачинская О.А., Водякова М.А., Мельникова Е.В., Меркулов В.А. Терапия генетических заболеваний: актуальные направления разработки биомедицинских клеточных продуктов. // БИО-препараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2019. №19(4). С. 225–232. [Rachinskaja O.A., Vodjakova M.A., Mel'nikova E.V., Merkulov V.A. Terapija geneticheskikh zabolevanij: aktual'nye napravlenija razrabotki biomeditsinskih kletochnyh produktov. // BIO-preparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie. 2019. №19(4). S. 225–232. (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-4-225-232>
8. Слободкина Е.А., Карагяур М.Н., Балабаньян В.Ю., Макаревич П.И. Генная терапия в регенеративной медицине: последние достижения и актуальные направления развития // Гены & Клетки. 2020. XV(1). С.6–16 [Slobodkina E.A., Karagajaur M.N., Balaban'jan V.Ju., Makarevich P.I. Gennaja terapija v regenerativnoj medicine: poslednie dostizhenija i aktual'nye napravlenija razvitiya // Geny & Kletki. 2020. XV(1). S.6–16 (In Russ.)] DOI: 10.23868/202003001
9. Renner, M. Regulation for Gene and Cell Therapy Medicinal Products in Europe/ M. Renner, B. Anliker, E. Flory et al. Gene Therapy and Cell Therapy through the Liver: Current Aspects and Future Prospects. Springer Japan. 2016:105–123. DOI:10.1007/978-4-431-55666-4_10
10. Isasi R., Rahimzadeh V., Charlebois K., Uncertainty and innovation: Understanding the role of cell-based manufacturing facilities in shaping regulatory and commercialization environments Applied & Translational Genomics. 2016;(11): 27–39 <https://doi.org/10.1016/j.atg.2016.11.001>
11. Alliance for regenerative medicine. Annual data report on gene and cellular therapy and regenerative medicine sector. 2019. [Электронный ресурс] [http://alliancerm.org/wp-content/uploads/2019/11/ARM_Q3_2019_FINAL-1]
12. Ниязов Р. Р., Драницына М.А., Ясный И.Е., Гавришина Е.В., Васильев А.Н. Регулирование разработки и внедрения клеточных препаратов за рубежом: опыт Евросоюза и США // Гены и клетки. 2020. №15(1). С. 78–87. [Nijazov R. R., Dranicyna M.A., Jasnij I.E., Gavrishina E.V., Vasil'ev A.N. Regulirovanie razrabotki i vnedrenija kletochnyh preparatov za rubezhom: opyt Evrosojuzja i SSHA // Geny i kletki. 2020. №15(1). S. 78–87. (In Russ.)] DOI: 10.23868/202003011
13. Salmikangas P., Menezes-Ferreira M., Reischl I. Manufacturing, characterization and control of cell-based medicinal products: challenging paradigms toward commercial use // Regenerative medicine. 2015. 10(1). P 65–78. DOI: 10.2217/rme.14.65.
14. Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products [Электронный ресурс] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-risk-based-approach-according-annex-i-part-iv-directive-2001/83/ec-applied-advanced-therapy-medicinal-products_en.pdf] (дата обращения: 03.07.2020) [Jelektronnyj resurs] (data obrashhenija: 03.07.2020)
15. Приказ Минздрава России от 8.08.2018 № 512н «Об утверждении правил надлежащей практики по работе с биомедицинскими клеточными продуктами» [Электронный ресурс] // Справочная система «Консультант Плюс». Версия Проф. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_310301/ [Prikaz Minzdrava Rossii ot 8.08.2018 № 512n «Ob utverzhdenii pravil nadlezhashhej praktiki po rabote s biomeditsinskimi kletochnymi produktami» [Jelektronnyj resurs] // Spravochnaja sistema «Konsul'tant Pljus». Versija Prof. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_310301/ (дата обращения: 25.02.2021) [Jelektronnyj resurs] (data obrashhenija: 25.02.2021) (In Russ.)]
16. ICH Guideline Pharmaceutical Quality System Q10. Электронный ресурс: [<https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>] (дата обращения: 25.02.2021) [Jelektronnyj resurs] (data obrashhenija: 25.02.2021)
17. Тулина М.А. Пятигорская Н.В., Особенности правил надлежащей производственной практики (GMP) для биомедицинских клеточных продуктов // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2017. №4. С. 268–272 [Tulina M.A. Pjatigorskaja N.V., Osobennosti pravil nadlezhashhej proizvodstvennoj praktiki (GMP) dlja biomeditsinskih kletochnyh produktov // Kletochnye tehnologii v biologii i medicine. 2017. №4. S. 268–272 (In Russ.)]
18. Investigating and Reporting Adverse Reactions Related to Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) Regulated Solely under Section 361 of the Public Health Service Act and 21 CFR Part 1271, Guidance for Industry URL:<https://www.fda.gov/media/91082/download> (дата обращения: 25.02.2021) [Jelektronnyj resurs] (data obrashhenija: 25.02.2021)
19. Eaker S., Armant M., Brandwein H., Burger S., Campbell A., Carpenito C., Clarke D., Fong T., Karnieli O., Niss K., Van't Hof W., Wagey R. // Concise Review: Guidance in Developing Commercializable Autologous/Patient-Specific Cell Therapy Manufacturing. Stem Cell translation Medicine. 2013. 2(1). P. 871–883 <https://doi.org/10.5966/sctm.2013-0050>
20. Guidance for Industry. Current Good Tissue Practice (CGTP) and Additional Requirements for Manufacturers of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps). Food and Drug Administration, 2011. Электронный ресурс: [<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Tissue/UCM285223.pdf>] (дата обращения: 25.02.2021) [Jelektronnyj resurs] (data obrashhenija: 25.02.2021)
21. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 22.09.2017г. №669н «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики биомедицинских клеточных продуктов» [Электронный ресурс] // Справочная система «Консультант Плюс». Версия Проф. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_282104/ (дата обращения: 25.02.2021) [Jelektronnyj resurs] Prikaz Ministerstva zdravooohraneniya RF ot 22.09.2017g. №669n «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashhej klinicheskoj praktiki biomeditsinskih kletochnyh produktov» [Jelektronnyj resurs] // Spravochnaja sistema «Konsul'tant Pljus». Versija Prof. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_282104/ (data obrashhenija: 25.02.2021) (In Russ.)]

FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF THE SPHERE OF BIOMEDICAL CELL PRODUCTS IN RUSSIA

Taube A.A.^{1,2}, Bolatbekova M.S.³, Melnikova E.V.¹, Kudlai D.A.^{4,5}, Merkulov V.A.¹

¹ – FSBI «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² – St. Petersburg University of chemistry and pharmacy, Saint-Petersburg, Russia

³ – JSC «ALG company», Almaty, Kazakhstan

⁴ – JSC «GENERIUM», Moscow, Russia

⁵ – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The successful development of the economy of a modern state is directly related to the entry into the market of new advanced therapy medicinal products. For Russia, the process of developing and implementing biomedical cell products will become the basis for the successful transformation of the pharmaceutical market into a knowledge-intensive market economy. Biomedical cell products can act as one of the main tools of such a promising and capital-intensive direction as regenerative medicine. The field of biomedical cell products therapy is developing rapidly, but there are still questions about the safe use of biomedical cell products therapy. The growing need for effective recommendations for the participants of the biomedical cell products market has determined the relevance of this study.

Multivariate analysis of the prospects and barriers to the development of the biomedical cell products market to justify and develop recommendations for investors, pharmaceutical manufacturers and distributors for the production and sale of biomedical cell products in Russia.

Materials and methods. The materials were regulatory legal documents of regulatory bodies: the USA, the EU, the Russian Federation, the EAEU, as well as analytical materials of open access.

Results. A comparative analysis of the production features and the formation of the cost of autologous and allogeneic biomedical cell products revealed the ways of development of the biomedical cell products market. Further, the key directions of the prospective development of the biomedical cell products market were identified and characterized, risk factors, drivers and barriers were identified.

Conclusion. In the direction of regulatory support: – create a general register for monitoring the results of research and the use of biomedical cell products. – to develop an information environment for comparing large sets of biomedical cell products life cycle data obtained from different sources; – to develop regulatory approaches to the circulation of biomedical cell products in the market. In the direction of technological support: – plan the implementation of automation of all stages of the production process; – to provide for the development of technology transfer methods; – to maintain the pharmaceutical quality system in an up-to-date functioning state; – implement a platform for training qualified personnel for this field. In the direction of marketing support: – to create logistics chain systems, with the help of integration technologies, capable of ensuring uninterrupted supply of biomedical cell products with minimal risks to the quality of the supply chain reliability; – supply planning should take into account the stability and storage conditions of the biomedical cell products; – scaling up production leads to a reduction in cost, and an increase in the use of biomedical cell products in routine medical practice leads to an increase in the present value; – conduct training of production employees, distributors and medical personnel. – develop a commercialization strategy for each biomedical cell products separately.

Keywords: pharmaceutical market, biomedical cell products, advanced therapy medicinal products (ATMP), Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps), technology transfer, supply chain, risk-based approach.