



Оригинальная статья / Research article

Методологические подходы к управлению рисками применения высокотехнологических лекарственных препаратов

А. А. Таубэ✉, Н. Ю. Вельц

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России), 127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

✉ Контактное лицо: Таубэ Александра Альбертовна. E-mail: aleksandra.taube@pharminnotech.com; taubeaa@expmed.ru

ORCID: А. А. Таубэ – <https://orcid.org/0000-0001-5594-4859>; Н. Ю. Вельц – <https://orcid.org/0000-0002-9514-6322>.

Статья поступила: 08.06.2022

Статья принята в печать: 09.08.2023

Статья опубликована: 25.08.2023

Резюме

Введение. Высокотехнологические лекарственные препараты являются продуктом последних достижений медицинской науки. Но одновременно наряду с возможностями несут новые угрозы безопасности для пациентов. Специфические особенности производства и применения высокотехнологических лекарственных препаратов требуют особых подходов к управлению рисками их применения на всех этапах жизненного цикла, от получения материала для производства до введения пациенту.

Цель. Разработка подходов к управлению рисками применения высокотехнологических лекарственных препаратов для пациентов на примере CAR-T-клеточной терапии.

Материалы и методы. Материалами исследования послужили зарубежные нормативные правовые документы ЕС, США. Основой исследования послужили нормативные документы и руководства, подготовленные регуляторными органами для участников рынка: в США – CBER (FDA), в ЕС – CHMP (EMA).

Результаты и обсуждение. В соответствии с европейским риск-ориентированным подходом проведена классификация рисков для пациентов. Определены принципы управления каждым риском в зависимости от этапа жизненного цикла лекарственного препарата. Каждый вид риска рассмотрен в отдельности. Выявлено, что риски могут быть минимизированы следующим образом: путем соблюдения надлежащих практик, обеспечения необходимой квалификации или знаний для всех субъектов обращения лекарственного препарата. Основным инструментом контроля рисков применения является предоставление информации о применении лекарственного препарата в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению.

Заключение. Выделены основные этапы возникновения отдельных видов рисков высокотехнологических лекарственных препаратов, каждый вид риска рассмотрен отдельно. Для управления рисками применения высокотехнологических лекарственных препаратов необходимо сформулировать перечень требований: к дистрибьютеру – в части перевозки и хранения ЛП, отчетности перед держателем регистрационного удостоверения; к медицинскому учреждению – в части хранения, процедур подготовки к терапии, процедуры терапии, консультирования и информирования пациента о рисках терапии и симптомах нежелательных явлений, предшествующих и последующих медицинских манипуляциях, отчетности перед держателем регистрационного удостоверения; к медицинскому персоналу – в связи с его квалификацией в части хранения, процедур подготовки к терапии, процедуры терапии, консультирования и информирования пациента о рисках терапии и симптомах нежелательных реакций, последующих медицинских процедурах. На основе полученных данных планируется разработка рекомендаций для разработчиков высокотехнологических лекарственных препаратов.

Ключевые слова: высокотехнологические лекарственные препараты, CAR-T-клетки, клеточная терапия, адоптивная иммунотерапия, фармаконадзор, план управления рисками

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А. А. Таубэ — концепция исследования, анализ и интерпретация полученных результатов, написание текста рукописи, работа с табличным материалом, ответственность за все аспекты работы. Н. Ю. Вельц — редактирование текста, ответственность за все аспекты выполнения работы.

Для цитирования: Таубэ А. А., Вельц Н. Ю. Методологические подходы к управлению рисками применения высокотехнологических лекарственных препаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2023;12(3):250–259. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-3-250-259>

Methodological Approaches to Risk Management of Advanced Therapy Medicinal Products

Alexandra A. Taube✉, Nataliya Yu. Velts

Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" of the Ministry of Health of the Russian Federation (FSBI "SCEEMP"), 8/2, Petrovsky boulevard, Moscow, 127051, Russia

✉ Corresponding author: Alexandra A. Taube. E-mail: aleksandra.taube@pharminnotech.com; taubeaa@expmed.ru

ORCID: Alexandra A. Taube – <https://orcid.org/0000-0001-5594-4859>; Nataliya Yu. Velts – <https://orcid.org/0000-0002-9514-6322>.

Received: 08.06.2022

Revised: 09.08.2023

Published: 25.08.2023

© Таубэ А. А., Вельц Н. Ю., 2023

© Taube A. A., Velts N. Yu., 2023

Abstract

Introduction. Advanced therapy medicinal products (ATMPs) rely on recent advances in medical science, but alongside with potential benefits they may also bring safety concerns for patients. The inherent complexity of the ATMP production and use calls for special approaches to risk management throughout their lifecycle, from obtaining the raw materials to administration to the patient.

Aim. The aim of the present study was to develop approaches to risk management for ATMPs, using the example of CAR T-cell therapy.

Materials and methods. The study analysed the relevant regulatory frameworks currently in force in the European Union and the United States of America, namely the regulations and guidelines adopted by the Center for Biologics Evaluation and Research of the U.S. Food and Drug Administration and the Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency.

Results and discussion. The paper provides a classification of patient risks, which was developed based on the European risk-based approach. It formulates the principles of risk management for each of the risks, depending on the stage of the product life cycle. Each type of risk was considered separately. The following risk minimization strategies were determined: compliance with the good practices, ensuring the necessary qualifications or expertise of all parties involved in the product life cycle. The main element of risk control is the detailed description of the medicinal product use in the summary of product characteristics and patient information leaflet.

Conclusion. The study identified the main stages at which ATMP risks may occur, and each type of risk was considered separately. The following requirements should be put in place in order to manage the ATMP risks: requirements for distributors on how to perform the product transportation and storage and to keep records for the marketing authorisation holder; requirements for healthcare facilities on how to perform the product storage, its preparation for use, advising and informing the patients on the treatment risks, symptoms of adverse events, preparatory and follow-up medical procedures, and on how to keep records for the marketing authorisation holder; requirements for the qualifications of healthcare professionals who are in charge of the product storage, its preparation for use, treatment procedures, advising and informing the patients on the treatment risks, symptoms of adverse events, and follow-up medical procedures. The data obtained will be used in the preparation of recommendations for ATMP developers.

Keywords: advanced therapy medicinal products; CAR-T-cells; cell therapy; adoptive immunotherapy; pharmacovigilance; risk management plan

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Alexandra A. Taube – the concept of the study, analysis and interpretation of the results, writing the text of the manuscript, working with tabular material, responsibility for all aspects of the work. Nataliya Yu. Velts – editing the text, responsible for all aspects of the work.

For citation: Taube A. A., Velts N. Yu. Methodological approaches to risk management of advanced therapy medicinal products. *Drug development & registration*. 2023;12(3):250–259. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-3-250-259>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИМП	инструкция по медицинскому применению
ЛВ	листок-вкладыш
ЛП	лекарственный препарат
ОХЛП	общая характеристика лекарственного препарата
НР	нежелательная реакция
ПУР	план управления рисками
ALL	острый лимфобластный лейкоз
CAR	химерный рецептор антигена
DLBCL	диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома

ВВЕДЕНИЕ

Адоптивная терапия лечения онкологических заболеваний является относительно молодым и революционным методом клеточной терапии [1–3]. Наиболее перспективным направлением адоптивной терапии является терапия CAR-T-клетками [4, 5]. Терапия CAR (Chimeric antigen receptor) Т-клетками (лимфоцитами) основана на выделении путем делеции Т-клеток от здоровых доноров (аллогенные) или пациента (аутологичные) [6, 7]. Далее Т-лимфоциты

трансдуцируют вирусными (ретровирусными или лентивирусными) или невирусными векторами (CAR, химерными антигенными рецепторами), загружающими гены CAR [3] с образованием CAR-T-клетки, которая представляет собой эффекторную Т-клетку, распознающую и уничтожающую специфические раковые клетки независимо от молекул главного комплекса гистосовместимости [3]. На следующем этапе культивируемые CAR-T-клетки размножаются и очищаются. Производственный процесс от сбора Т-клеток пациента с помощью афереза до получения лекарственного препарата (ЛП) в среднем занимает 3–4 недели [8], далее ЛП инфузионно вводится пациенту для специфического воздействия на опухолевые клетки [3]. CAR-T-терапия в настоящий момент используется преимущественно для лечения гематологических злокачественных новообразований [4, 9–11].

В перспективе некоторые исследования прогнозируют применение CAR-T-клеток для лечения солидных опухолей, включая меланому, рак молочной железы и саркому [12], другие [3, 13] считают лечение солидных опухолей нецелесообразным из-за недостаточности и нетипичности молекулярных мишеней для CAR-T-клеток, чтобы атаковать и контролировать микроокружение опухоли. Метод также рассматривается как перспективный для лечения хронических инфекций и аутоиммунных заболеваний [14]. Адоп-

тивная клеточная терапия продемонстрировала значительную клиническую противоопухолевую эффективность *in vivo* [6, 9, 11, 12], эффективность CAR-T-клеточной терапии оказывается значительно выше, чем у традиционной радиотерапии, химиотерапии и аутологичной/аллогенной трансплантации стволовых клеток в условиях рецидивирующего/рефрактерного заболевания [6, 10, 11, 15–18].

Клинический успех терапии CAR-T-клетками при гематологических злокачественных новообразованиях мотивирует дальнейшее расширение показаний, но одновременно с возможностями возникают новые угрозы безопасности терапии для пациентов [19–21]. Терапия связана с серьезными побочными эффектами, такими как синдром высвобождения цитокинов [10, 21, 22] и синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками [4, 8, 10, 17, 18, 21]. В настоящее время в мире проводятся интенсивные неклинические и клинические исследования [8, 10], чтобы понять оптимальную структуру и дозу CAR-T-клеток, усилить эффективность и снизить токсичность проводимой терапии. «Процесс управления рисками необходим для обеспечения применения ЛП при максимально возможном превышении пользы определенного ЛП или совокупности ЛП над рисками для каждого пациента и для целевых популяций в целом» [23].

Согласно российскому законодательству ЛП генной и клеточной терапии обозначаются термином «биомедицинские клеточные продукты» (БМКП) и регулируются отдельным Федеральным законом от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах»¹. В законодательстве ЕАЭС применяется термин «высокотехнологические лекарственные препараты» (ВТЛП), которые регулируются одинаково с остальными ЛП².

В результате перехода регулирования рынка обращения лекарственных средств с национального на наднациональный уровень в рамках ЕАЭС изменились правила подачи документов в составе регистрационного досье (РД) в форме общего технического документа [24]. Согласно правилам надлежущей практики фармаконадзора ЕАЭС³ в составе модуля 1 РД при регистрации или внесении изменений в РД на ВТЛП заявитель подает план управления рисками (ПУР) [23]. Целью ПУР является описание системы управления рисками для ЛП с надлежащим планированием управления рисками на протяжении всего

жизненного цикла продукта. С этой целью ПУР документирует профиль безопасности продукта, подчеркивая проблемы безопасности, требующие дальнейшей оценки и/или минимизации риска, действия по фармаконадзору (ФН) для характеристики проблем безопасности и меры, предназначенные для предотвращения или минимизации рисков для пациентов [25].

Цель исследования – разработка подходов к управлению рисками применения высокотехнологических лекарственных препаратов для пациентов на примере CAR-T-клеточной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования послужили зарубежные нормативные правовые документы и руководства ЕС, США: Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products (EMA/149995/2008), Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products; Code of Federal Regulations, Title 21 – Food and drugs, Part 1271 – Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products; European Medicines Agency. Legal framework: pharmacovigilance; European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module V – Risk management systems, EMA/838713/2011, 20 February 2012; European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module V – Risk management systems (Rev 2), EMA/838713/2011 Rev 2*, 28 March 2017; European Medicines Agency. Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format, EMA/164014/2018 Rev.2.0.1 accompanying GVP, Module V, Rev.2, 31 October 2018; Guideline on safety and efficacy follow-up – risk management of advanced therapy medicinal products; Summary of risk management plan for yescarta (axicabtagene ciloleucel); Summary of opinion 1 (post authorisation) Yescarta; Clinical Pharmacology BLA Review Division of Clinical Evaluation and Pharmacology/Toxicology Office of Tissues and Advanced Therapy (Yescarta); Package Insert – YES-CARTA.

В работе применялись структурно-логические методы, методы наблюдения, моделирования, экстраполяции и сравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Активно проводимые клинические исследования и одобрение для применения в клинической практике ЛП клеточной терапии подтверждают их перспективность для восполнения неудовлетворенных медицинских потребностей в мире. В таблице 1 представлены сроки авторизации и утвержденные показания к применению в ЕС и США ЛП CAR-T-терапии.

¹ Федеральный закон от 23.06.2016 № 180-ФЗ (ред. от 08.03.2022) «О биомедицинских клеточных продуктах».

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 (ред. от 17.03.2022) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежущей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

Таблица 1. Одобренные лекарственные препараты терапии CAR-T-клетками

Table 2. Approved drugs for CAR-T cell therapy

	Авторизация, г Marketing authorisation (FDA/EMA)	FDA, показания FDA-approved	EMA, показания EMA, Approved use
Axi-cel (Yescarta)	2017/2018	DLBCL; В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности (HGBCL); первичная медиастинальная В-клеточная лимфома [11]; крупноклеточная В-клеточная лимфома, рефрактерная к препаратам первой линии, химиоиммунотерапии, или рецидив в течение 12 месяцев ¹ DLBCL; diffuse large B-cell lymphoma, high grade B-cell lymphoma (HGBCL); primary mediastinal B-cell lymphoma ¹	Рецидивирующая или рефрактерная DLBCL; первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, фолликулярная лимфома (2022) ² DLBCL relapsed/refractory; primary mediastinal B-cell lymphoma; follicular lymphoma (FL) ²
Tisa-cel (Kymriah)	2018/2018	Рецидивирующая/рефрактерная DLBCL; двойная лимфома или tFL-фолликулярная лимфома; В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности и DLBCL, возникающие из фолликулярной лимфомы ³ ALL; Relapsed/refractory DLBCL relapsed/refractory and FL specified, high grade B-cell lymphoma and DLBCL arising from FL relapsed or refractory FL; B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is refractory or in second or later relapse ³	Рецидивирующий/рефрактерный В-клеточный ALL; рецидивирующая/рефрактерная DLBCL Relapsed/refractory DLBCL relapsed/refractory and FL; DLBCL relapsed/refractory
Liso-cel (Breyanzi)	2021/2022	Рецидивирующая/рефрактерная крупноклеточная В-клеточная лимфома после двух или более линий системной терапии, включая DLBCL, В-клеточная лимфома, первичная крупноклеточная В-клеточная лимфома, средостения и фолликулярная лимфома степени 3B ⁴ LBCL, DLBCL, not otherwise specified, high-grade B-cell lymphoma, primary mediastinal large B-cell lymphoma, FL grade 3B ⁴	DLBCL; первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома (PMBCL); фолликулярная лимфома 3B степени (FL3B) ⁵ DLBCL; primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL); FL grade 3B ⁵
Brexucabtagene autoleucel (Tecartus)	2021/2020	Рецидивирующая/рефрактерная мантийно-клеточная лимфома (MCL); рецидивирующий/рефрактерный ALL предшественников В-клеток ⁶ Relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL). Relapsed/refractory (r/r) B-cell precursor acute ALL ⁶	Лимфома из клеток мантийной зоны ⁷ Mantle cell lymphoma ⁷
Carvykti (ciltacabtagene autoleucel)	2022/2022 условное 2022/2022 conditional	Рецидивирующая или рефрактерная множественная миелома ⁸ Relapsed/refractory multiple myeloma ⁸	Рецидивирующая и рефрактерная множественная миелома ⁹ Relapsed/refractory multiple myeloma ⁹

Примечание. ¹ FDA. U.S. Food & Drug. Доступно по: <https://www.fda.gov/media/157539/download>. Ссылка активна на 26.09.2022.

² European Medicines Agency. Доступно по: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-opinion-yescarta-ii-42_en.pdf. Ссылка активна на 26.09.2022.

³ Highlights of prescribing information. Доступно по: <https://www.fda.gov/media/107296/download>. Ссылка активна на 26.09.2022.

⁴ BREYANZI (lisocabtagene maraleucel). Доступно по: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/breyanzi-lisocabtagene-maraleucel>. Ссылка активна на 26.09.2022.

⁵ European Medicines Agency. Breyanzi. Доступно по: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/breyanzi>. Ссылка активна на 26.09.2022.

⁶ TECARTUS (brexucabtagene autoleucel). Доступно по: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/tecartus-brexucabtagene-autoleucel>. Ссылка активна на 26.09.2022.

⁷ European Medicines Agency. EU/3/19/2220: Orphan designation for the treatment of mantle cell lymphoma. Доступно по: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3192220>. Ссылка активна на 26.09.2022.

⁸ CARVYKTI. Доступно по: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/carvykti>. Ссылка активна на 26.09.2022.

⁹ European Medicines Agency. New gene therapy to treat adult patients with multiple myeloma. Доступно по: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-gene-therapy-treat-adult-patients-multiple-myeloma>. Ссылка активна на 26.09.2022.

Note. ¹ FDA. U.S. Food & Drug. Available at: <https://www.fda.gov/media/157539/download>. Accessed: 26.09.2022.

² European Medicines Agency. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-opinion-yescarta-ii-42_en.pdf. Accessed: 26.09.2022.

³ Highlights of prescribing information. Available at: <https://www.fda.gov/media/107296/download>. Accessed: 26.09.2022.

⁴ BREYANZI (lisocabtagene maraleucel). Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/breyanzi-lisocabtagene-maraleucel>. Accessed: 26.09.2022.

⁵ European Medicines Agency. Breyanzi. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/breyanzi>. Ссылка активна на 26.09.2022. Accessed: 26.09.2022.

⁶ TECARTUS (brexucabtagene autoleucel). Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/tecartus-brexucabtagene-autoleucel>. Accessed: 26.09.2022.

⁷ European Medicines Agency. EU/3/19/2220: Orphan designation for the treatment of mantle cell lymphoma. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3192220>. Accessed: 26.09.2022.

⁸ CARVYKTI. Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/carvykti>. Accessed: 26.09.2022.

⁹ European Medicines Agency. New gene therapy to treat adult patients with multiple myeloma. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-gene-therapy-treat-adult-patients-multiple-myeloma>. Accessed: 26.09.2022.

Таблица 2. Риски, связанные с качественными характеристиками ЛП, хранением и применением Yescarta

Table 2. Risks associated with drug assessment, storage and use of Yescarta

Риск Risk	Мероприятие Event	Управление Control
Производственный брак Manufacturing defect	GMP; ИМП, ЛВ GMP; label and package leaflet	Лицензирование; Информирование пациента и медицинского персонала Production Licensing Informing the patient and medical staff
Инфицирование при производстве Contamination during manufacturing	GMP	Лицензирование Product Licensing
Реакции гиперчувствительности Hypersensitivity reactions	GMP; ОХЛП; ИМП GMP; summary of Product Characteristics; label and package leaflet	Информирование пациента и медицинского персонала; обучение медицинского персонала терапии Informing the patient and medical staff; Medical personnel training in therapy
Риски, связанные с логистическими операциями: – холодовая цепь; – контаминация; – перепутывание Risks associated with logistics operations: – cold chain; – contamination; – confusion	ОХЛП, ИМП, GDP, GSP. Обеспечение холодной цепи, исключение перепутывания Summary of Product Characteristics. label and package leaflet; GDP; GSP	Надлежащая маркировка; информирование и обучение дистрибьютера и медицинского персонала Labeling; Information and education distributor and medical staff

Yescarta и Kymriah начали применяться в рамках европейской программы PRIME (неудовлетворенные медицинские потребности) с 2016 года. Вскоре последовало их утверждение и маркетинговая авторизация США (2017) и ЕС (2018). Последний одобренный ЕМА ЛП CAR-T-терапии (25.03.2022 г.) – Carvykti. Все ЛП признаны в ЕС и США орфанными ЛП. 1 апреля 2022 FDA одобрило расширенное использование Yescarta в качестве первого варианта после химиотерапии для взрослых с запущенной агрессивной формой рака крови¹. Ожидается, что несколько других клеточных продуктов CAR-T получат одобрение FDA в ближайшие 3–5 лет [4].

В соответствии с риск-ориентированным подходом ЕМА² в ЕС риски классифицируются следующим образом: риски для пациентов, риски для третьих лиц и риски для окружающей среды. Риски для пациентов можно условно разделить на три группы: риски, связанные с качественными характеристиками ЛП, хранением и применением ВПТЛ; риски, связанные с взаимодействием ЛП с пациентом, стойкостью его в организме пациента; риски для пациентов, связанные с процедурами введения и последующими манипуляциями.

¹ Reuters[®]. Available at: <https://www.reuters.com/markets/companies/GILD.O>. Accessed: 26.09.2022.

² European Medicines Agency. Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products – Scientific guideline. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/guideline-safety-efficacy-follow-risk-management-advanced-therapy-medicinal-products>. Accessed: 26.09.2022.

Рассмотрим, как решается каждая проблема риска для пациента в отдельности на примере ЛП Yescarta. Отметим, что для разных категорий рисков решения по их минимизации могут быть одинаковыми или похожими. Риски для пациентов, связанные с качественными характеристиками, хранением и применением Yescarta, представлены в таблице 2.

В клинических исследованиях обнаружена вероятность производственного брака <1 %, которая приводит к неэффективности ЛП³. Информация вынесена в инструкции по медицинскому применению ИМП (ЛВ), пациент предупреждается о необходимости повторного курса в случае производственного брака. Управление риском в данном случае заключается в обеспечении качества производимой продукции в соответствии с правилами надлежащей производственной практики. Риск инфицирования продукции связан с высоким риском контаминации ЛП злокачественными клетками в аутологических условиях и управляется надлежащей производственной (тканевой) практикой.

Риски возникновения реакций гиперчувствительности обусловлены технологией производства и могут быть вызваны диметилсульфоксидом или остаточным содержанием гентамицина в препарате. Управление заключается в контроле качества производимой продукции, нанесении предупреждения в ИМП (ЛВ), обучении медицинского персонала купи-

³ LABEL: YESCARTA- axicabtagene ciloleucel suspension. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=9b70606e-b99c-4272-a0f1-b5523cce0c59>. Accessed: 26.09.2022.

рованию аллергических реакций, информировании пациента о возможных симптомах и необходимости при возникновении симптомов обращения к врачу. Управление рисками, связанными с особенностями перевозки и хранения ЛП, реализуется путем обучения сотрудников, дистрибьюторов и персонала медицинских учреждений, соблюдения правил надлежащей дистрибьюторской практики и надлежащей практики хранения.

Риски, связанные с взаимодействием ЛП с пациентом, фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками ЛП в организме пациента, представлены в таблице 3.

Вся идентифицированная информация о перечисленных в таблице 3 рисках имеется в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) и

ИМП (ЛВ). Как правило, нежелательные реакции (НР) связаны с механизмом действия Yescarta, составлены рекомендации по их устранению. Управление рисками заключается в том, что медицинский работник разъясняет пациенту все возможные симптомы НР и информирует, что при возникновении симптомов необходимо обратиться к врачу. Медицинский персонал обучен обнаруживать НР и проводить соответствующую терапию. Например, перед вводом Yescarta медицинский работник должен убедиться, что в наличии имеется 2 терапевтические дозы тоцилизумаба. Из серьезных инфекций отмечаются вирусные инфекции или определяемые клинические симптомы реактивации опоясывающего лишая или легочной грибковой инфекции [26]. Поэтому перед сбором клеток для производства рекомендует

Таблица 3. Риски, связанные с взаимодействиями Yescarta с пациентом

Table 3. Risks related to patient associated conditions/ /disease or underlying disease, or concomitant treatment

Риск Risk	Мероприятие Event	Управление Control
Цитокиновый шторм – 88–98 % пациентов Cytokine release syndrome – 88–98 % patients	ОХЛП. ИМП. Обучающие программы Summary of Product Characteristics. label and package leaflet. Tutorials	Информация на этикетке. Информирование пациентов. Обучение персонала label and package leaflet. Informing patients. Training
Неврологическая токсичность – 80 % пациентов Neurological toxicity – 80 % patients	То же Same	Информация на этикетке. Мониторинг состояния пациента ежедневно 7 дней в сертифицированном медицинском учреждении Labeling. Monitoring the patient's condition daily for 7 days in a certified medical institution
Серьезные инфекции. Продолжительная цитопения. Гипогаммаглобулинемия Serious infections. Prolonged cytopenia. Hypogammaglobulinemia	То же Same	Скрининг пациента. Информация на этикетке. Утвержденные программы терапии Patient Screening. Information on the label. Approved Therapy Programs
Вторичные злокачественные новообразования Secondary malignant neoplasms	То же Same	Долгосрочный контроль пациентов Long-term follow-up of patients
Возраст, пол Age, gender	ОХЛП. ИМП (ЛВ). Мониторинг Summary of Product Characteristics. label and package leaflet. Monitoring	Информирование, обучение пациента и медицинского персонала Informing, educating the patient and medical staff
Риск внеопухолевых эффектов, нецелевых эффектов Risk of non-tumor effects, off-target effects	ОХЛП. ИМП (ЛВ) Summary of Product Characteristics. label and package leaflet	Следует рассматривать как часть общей оценки риска терапии Part of the overall risk assessment of therapy
Изменение/снижение сознания или координации Change/decreased consciousness or coordination	То же Same	Этикетка и устное предупреждение о влиянии на способность управлять автомобилем и работать с механизмами Label and verbal warning of effects on ability to drive and operate machinery
Другие НР Other AE	То же Same	Информирование, обучение пациента и медицинского персонала Informing, educating the patient and medical staff

Таблица 4. Риски для пациентов, связанные с процедурами введения Yescarta

Table 4. Risks to patients related to administration procedures

Риск Risk	Мероприятие Event	Управление Control
Подготовка пациента перед терапией Preparing the patient before therapy	ОХЛП. ИМП (ЛВ). Обучение медицинского персонала. Информирование пациента Summary of Product Characteristics. label and package leaflet Training of medical personnel. Informing the patient	Процедуры подготовки пациента. Наличие ЛП от НР в медицинском учреждении; Информирование пациента об особенностях и проявлениях НР; обучение терапии НР Patient preparation standards. the presence of drugs from AR in a medical institution; informing the patient about the features and manifestations of AR; AR Therapy Education
Размораживание Defrosting	ОХЛП. ИМП (ЛВ) Обучение медицинского персонала Summary of Product Characteristics. label and package leaflet. Educating the medical staff	Обучение условиям хранения и подготовки ЛП к инфузии Training in the conditions of storage and administration procedures
Идентификация пациента Patient identification	Маркировка. Обучение медперсонала Label and package leaflet. educating the medical staff	Сравнение информации на кассете с идентификаторами пациента Comparison of Information on the Cassette with Patient IDs

ся выполнять скрининг на вирусные гепатиты и ВИЧ. Вероятность появления вторичных злокачественных новообразований остается пожизненно. Поэтому программы управления рисками всех зарегистрированных ЛП содержат условия долгосрочного контроля развития новообразований. Для этого ЕМА требует использование реестра пациентов для мониторинга долгосрочной безопасности и эффективности лечения в качестве условия для получения регистрационного удостоверения¹.

Выявлено, что частота развития синдрома высвобождения цитокинов [19], неврологической токсичности дозозависима [13, 14], а также зависит от пола, возраста. У женщин чаще встречались неврологические проявления по сравнению с субъектами мужского пола [19]. Определено, что риск тяжелого синдрома высвобождения цитокинов и нейротоксичности коррелирует с дозой CAR-T-клеток [27], а также опухолевой нагрузкой [8, 10]. В клинических исследованиях [8, 10] определили сывороточные биомаркеры, которые позволяют выявить степень риска для пациентов и начать стратегии раннего вмешательства у пациентов с самым высоким риском токсичности. Внеопухолевый эффект и «нецелевой» эффект рассматривается как часть общей оценки специфического риска для терапии CAR-T-клетками. Риск изменения или снижения сознания или координации как следствие неврологической токсичности терапии может наблюдаться в течение 2 месяцев после введения ЛП.

¹ European Medicines Agency. First two CAR-T cell medicines recommended for approval in the European Union. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-two-car-t-cell-medicines-recommended-approval-european-union>. Accessed: 26.09.2022.

К факторам риска также следует отнести вероятность резистентности опухолевых клеток к терапии. Преобладающим механизмом резистентности является потеря рецепторов к CAR-T-клеткам и ингибирование микроокружением опухоли [27].

Риски, связанные с процедурами инфузии Yescarta, минимизируются на уровне сертифицированного медицинского учреждения. В качестве примера в таблице 4 приведены некоторые риски.

Риски минимизируются подготовкой пациента как на уровне терапии, так и до начала терапии. Проводится предварительное обучение медицинского персонала диагностике состояния пациента, необходимости назначения предварительной терапии до начала терапии, а также особенностям и технике инфузии Yescarta.

Ограничение настоящего исследования: не рассмотрены риски применения ВТЛП для третьих лиц и окружающей среды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, контроль рисков для пациентов при терапии ЛП Yescarta пропорционален уровню рисков и сфокусирован на сохранении надлежащего качества произведенной продукции на всей логистической цепочке, от производителя до пациента, оказании надлежащих медицинских услуг, профилактике и ранней диагностике НР. Производитель предоставляет информацию медицинским организациям по профилактике и уменьшению тяжести и серьезности НР. Для профилактики НР проводится обучение пациентов и медицинских работников раннему определению симптомов НР. Для ранней диагностики НР производитель разрабатывает тре-

бования к процедурам наблюдения за пациентами на наличие признаков или симптомов и к диагностике, прежде всего серьезных НР. В случае их появления производитель дает рекомендации по терапии. Для подтверждения соответствия медицинских учреждений предъявляемым требованиям проводится их квалификация в форме сертификации. Список авторизованных медицинских центров производитель размещает на своем сайте.

Основным инструментом контроля рисков применения ВТЛП являются ОХЛП для информирования медицинских работников, ИМП (ЛВ) – для информирования медицинских работников и пациентов. При этом:

- обо всех рисках, кроме связанных с логистикой и техникой инфузии, пациент информируется перед началом терапии;
- о рисках, связанных с логистикой и хранением, предупреждены дистрибьютеры и медицинские учреждения;
- о рисках, так или иначе связанных с пациентом и его состоянием и сопутствующими заболеваниями, медицинский персонал проинформирован и обучен мероприятиям по контролю за рисками.

Для управления рисками применения ВТЛП необходимо сформулировать перечень требований к:

1. Дистрибьютеру – в части перевозки и хранения ЛП, отчетности перед держателем регистрационного удостоверения.
2. Медицинскому учреждению – в части хранения ЛП, процедур подготовки к терапии, консультирования и информирования пациента о рисках терапии и симптомах НР, предшествующих и последующих медицинских манипуляциях, отчетности перед держателем регистрационного удостоверения.
3. Медицинскому персоналу – в части хранения ЛП, процедур подготовки в терапии, процедуры введения инъекции, консультирования и информирования пациента о рисках терапии и симптомах нежелательных реакций, последующих медицинских процедурах, отчетности в медицинском учреждении.

На основе полученных данных планируется разработка рекомендаций для разработчиков высокотехнологических лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nair R., Westin J. CART-Cells. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020;1244:215–233. DOI: 10.1007/978-3-030-41008-7_10.
2. Ершов А. В., Демьянов Г. В., Насруллаева Д. А., Радкевич Е. Р., Долгих В. Т., Сидорова Н. В., Валиев Т. Т., Ефимова М. М., Мачнева Е. Б., Киргизов К. И., Киселевский М. В., Манасова З. Ш. Новейшие тенденции в совершенствовании CAR-T-клеточной терапии: от лейкозов к солидным злокачественным новообразованиям. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГЮО)*. 2021;8(2):84–95. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-84-95.
3. Zhao Z., Chen Y., Francisco N. M., Zhang Yu., Wu M. The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2018;8(4):539–551. DOI: 10.1016/j.apsb.2018.03.001.
4. Sakemura R., Can I., Siegler E. L., Kenderian S. S. In vivo CART cell imaging: Paving the way for success in CART cell therapy. *Molecular Therapy – Oncolytics*. 2021;20:625–633. DOI: 10.1016/j.omto.2021.03.003.
5. Yan Z., Zhang H., Cao J., Zhang C., Liu H., Huang H., Cheng H., Qiao J., Wang Y., Wang Y., Gao L., Shi M., Sang W., Zhu F., Li D., Sun H., Wu Q., Qi Y., Li H., Wang X., Li Z., Liu H., Zheng J., Qian W., Zhang X., Xu K. Characteristics and Risk Factors of Cytokine Release Syndrome in Chimeric Antigen Receptor T Cell Treatment. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:611366. DOI: 10.3389/fimmu.2021.611366.
6. Leedom T., Hamil A. S., Pouyanfard S., Govero J., Langland R., Ballard A., Schwarzkopf L., Martens A., Espenschied A., Vinay P., James M., Mahajan N., Spencer D. H., Chrobak K. M., Cooper M. L., Kabakibi A. Characterization of WU-CART-007, an Allogeneic CD7-Targeted CAR-T Cell Therapy for T-Cell Malignancies. *Blood*. 2021;138(1):2772. DOI: 10.1182/blood-2021-153150.
7. Vormittag P., Gunn R., Ghorashian S., Veraitch F. S. A guide to manufacturing CAR T cell therapies. *Current Opinion in Biotechnology*. 2018;53:164–181. DOI: 10.1016/j.copbio.2018.01.025.
8. Turtle C. J., Hanafi L. A., Berger C., Gooley T. A., Cherian S., Hudecek M., Sommermeyer D., Melville K., Pender B., Budiarto T. M., Robinson E., Steevens N. N., Chaney C., Soma L., Chen X., Yeung C., Wood B., Li D., Cao J., Heimfeld S., Jensen M. C., Riddell S. R., Maloney D. G. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *Journal of Clinical Investigation*. 2016;126(6):2123–2138. DOI: 10.1172/JCI85309.
9. Yan L., Jue X., Hu Y., Huang H. Therapeutic Effect of Platelet Transfusion in Patients with Acute Lymphocytes Treated with CART Therapy. *Blood*. 2018;132(1):5073. DOI: 10.1182/blood-2018-99-120108.
10. Pan J., Yang J. F., Deng B. P., Zhao X. J., Zhang X., Lin Y. H., Wu Y. N., Deng Z. L., Zhang Y. L., Liu S. H., Wu T., Lu P. H., Lu D. P., Chang A. H., Tong C. R. High efficacy and safety of low-dose CD19-directed CAR-T cell therapy in 51 refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia patients. *Leukemia*. 2017;31(12):2587–2593. DOI: 10.1038/leu.2017.145.
11. Haydu J. E., Abramson J. S. CAR T-Cell therapies in lymphoma: current landscape, ongoing investigations, and future directions. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*. 2021;7:36. DOI: 10.20517/2394-4722.2021.39.
12. Watanabe K., Hiroyoshi N. Engineering strategies for broad application of TCR-T-and CAR-T-cell therapies. *International Immunology*. 2021;33(11):551–562. DOI: 10.1093/intimm/dxab052.
13. Устюгова Е. А., Савкина М. В., Горяев А. А., Бондарев В. П., Меркулов В. А., Мельникова Е. В. Применение биомедицинских клеточных продуктов для лечения онкологических заболеваний. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019;19(4):206–214. DOI: 10.30895/2221-996X-2019-19-4-206-214.
14. David M. B., Stephan A. G., Carl H. J. Chimeric antigen receptor- and TCR-modified T cells enter main street and wall street. *J Immunol*. 2015;195(3):755–761. DOI: 10.4049/jimmunol.1500751.
15. Schuster S. J., Bishop M. R., Tam C. S., Waller E. K., Borchmann P., McGuirk J. P., Jäger U., Jaglowski S., Andreadis C., Westin J. R., Fleury I., Bachanova V., Foley S. R., Ho P. J., Mielke S., Magenau J. M., Holte H., Pantano S., Pacaud L. B., Awasthi R., Chu J., Anak Ö., Salles G., Maziarz R. T. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(1):45–56. DOI: 10.1056/NEJMoa1804980.
16. Song Y., Ying Z., Yang H., Guo Y., Li W., Zou D., Zhou D., Wang Z., Zhang M., Wu J., Liu H., Zhang P., Yang S., Zhou Z., Zheng H., Zhu J. Relmacabtagene Autoleucel CD19 CART Therapy for Adults with Heavily-Pretreated Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma in China. *Blood*. 2021;138(1):3557. DOI: 10.1182/blood-2021-148358.

- Sakemura R., Hefazi M., Siegler E. L., Cox M. J., Larson D. P., Hansen M. J., Roman C. M., Schick K. J., Can I., Tapper E. E., Horvei P., Adada M. M., Bezerra E. D., Fonkoua L. A. K., Ruff M. W., Nevala W. K., Walters D. K., Parikh S. A., Lin Y., Jelinek D. F., Kay N. E., Bergsagel P. L., Kenderian S. S. Targeting Cancer-Associated Fibroblasts in the Bone Marrow Prevents Resistance to CART-Cell Therapy in Multiple Myeloma. *Blood*. 2022;139(26):3708–3721. DOI: 10.1182/blood.2021012811.
- Meng J., Wu X., Sun Z., Xun R., Liu M., Hu R., Huang J. Efficacy and Safety of CAR-T Cell Products Axicabtagene Ciloleucel, Tisagenlecleucel, and Lisocabtagene Maraleucel for the Treatment of Hematologic Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:698607. DOI: 10.3389/fonc.2021.698607.
- Neelapu S.S. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. *Hematological Oncology*. 2019;37(S1):48–52. DOI: 10.1002/hon.2595.
- Hashmi H., Mirza A. S., Darwin A., Logothetis C., Garcia F., Kommalapati A., Mhaskar R. S., Bachmeier C., Chavez J. C., Shah B., Pinilla-Ibarz J., Khimani F., Lazaryan A., Liu H., Davila M. L., Locke F. L., Nishihori T., Jain M. D. Venous thromboembolism associated with CD19-directed CAR T-cell therapy in large B-cell lymphoma. *Blood Advances*. 2020;4(17):4086–4090. DOI: 10.1182/bloodadvances.202002060.
- Goto H., Makita S., Kato K., Tokushige K., Fujita T., Akashi K., Izutsu K., Teshima T. Efficacy and safety of tisagenlecleucel in Japanese adult patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *International Journal of Clinical Oncology*. 2020;25(9):1736–1743. DOI: 10.1007/s10147-020-01699-6.
- Brudno J. N., Kochenderfer J. N. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Reviews*. 2019;34:45–55. DOI: 10.1016/j.blre.2018.11.002.
- Букатина Т. М., Шубникова Е. В. Критический анализ содержания планов управления рисками для лекарственных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(1):6–12. DOI: 10.30895/2312-7821-2022-10-1-6-12.
- Таубэ А. А., Левашова А. Ю. Приведение регистрационного досье на лекарственный препарат в соответствие с требованиями Евразийского Экономического Союза. *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2020;2(28):40–47. DOI: 10.34907/JPQAI.2020.22.25.006.
- Esslinger S., Quinn L., Sampat, S. Otero-Lobato M., Noël W., Geldhof A., Herijgers N., Reeder S.-J. Risk Management Plans: reassessment of safety concerns based on Good Pharmacovigilance Practices Module V (Revision 2)—a company experience. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*. 2022;8(1). DOI: 10.1186/s40780-022-00244-z.
- Dekker L., Calkoen F. G., Jiang Y., Blok H., Veldkamp S. R., De Koning C., Spoon M., Admiral R., Hoogerbrugge P., Vormoor B., Vormoor H. J., Visscher H., Bierings M., Van Der Vlugt M., Van Tinteren H., Nijstad A. L., Huitema A. D. R., Van Der Elst K. C. M., Pieters R., Lindemans C. A., Nierkens S. Fludarabine exposure predicts outcome after CD19 CAR T-cell therapy in children and young adults with acute leukemia. *Blood Advances*. 2022;6(7):1969–1976. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006700.
- Sermer D., Brentjens R. CAR T-cell therapy: Full speed ahead. *Hematological Oncology*. 2019;37(S1):95–100. DOI: 10.1002/hon.2591.
- Zhao Z., Chen Y., Francisco N. M., Zhang Yu., Wu M. The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2018;8(4):539–551. DOI: 10.1016/j.apsb.2018.03.001.
- Sakemura R., Can I., Siegler E. L., Kenderian S. S. In vivo CART cell imaging: Paving the way for success in CART cell therapy. *Molecular Therapy – Oncolytics*. 2021;20:625–633. DOI: 10.1016/j.omto.2021.03.003.
- Yan Z., Zhang H., Cao J., Zhang C., Liu H., Huang H., Cheng H., Qiao J., Wang Y., Wang Y., Gao L., Shi M., Sang W., Zhu F., Li D., Sun H., Wu Q., Qi Y., Li H., Wang X., Li Z., Liu H., Zheng J., Qian W., Zhang X., Xu K. Characteristics and Risk Factors of Cytokine Release Syndrome in Chimeric Antigen Receptor T Cell Treatment. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:611366. DOI: 10.3389/fimmu.2021.611366.
- Leedom T., Hamil A. S., Pouyanfard S., Govero J., Langland R., Ballard A., Schwarzkopf L., Martens A., Espenschied A., Vinay P., James M., Mahajan N., Spencer D. H., Chrobak K. M., Cooper M. L., Kabakibi A. Characterization of WU-CART-007, an Allogeneic CD7-Targeted CAR-T Cell Therapy for T-Cell Malignancies. *Blood*. 2021;138(1):2772. DOI: 10.1182/blood-2021-153150.
- Vormittag P., Gunn R., Ghorashian S., Veraitch F. S. A guide to manufacturing CAR T cell therapies. *Current Opinion in Biotechnology*. 2018;53:164–181. DOI: 10.1016/j.copbio.2018.01.025.
- Turtle C. J., Hanafi L. A., Berger C., Gooley T. A., Cherian S., Hudecek M., Sommermeyer D., Melville K., Pender B., Budiarto T. M., Robinson E., Steevens N. N., Chaney C., Soma L., Chen X., Yeung C., Wood B., Li D., Cao J., Heimfeld S., Jensen M. C., Riddell S. R., Maloney D. G. CD19 CAR-T cells of defined CD4⁺:CD8⁺ composition in adult B cell ALL patients. *Journal of Clinical Investigation*. 2016;126(6):2123–2138. DOI: 10.1172/JCI85309.
- Yan L., Jue X., Hu Y., Huang H. Therapeutic Effect of Platelet Transfusion in Patients with Acute Lymphocytes Treated with CART Therapy. *Blood*. 2018;132(1):5073. DOI: 10.1182/blood-2018-99-120108.
- Pan J., Yang J. F., Deng B. P., Zhao X. J., Zhang X., Lin Y. H., Wu Y. N., Deng Z. L., Zhang Y. L., Liu S. H., Wu T., Lu P. H., Lu D. P., Chang A. H., Tong C. R. High efficacy and safety of low-dose CD19-directed CAR-T cell therapy in 51 refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia patients. *Leukemia*. 2017;31(12):2587–2593. DOI: 10.1038/leu.2017.145.
- Haydu J. E., Abramson J. S. CAR T-Cell therapies in lymphoma: current landscape, ongoing investigations, and future directions. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*. 2021;7:36. DOI: 10.20517/2394-4722.2021.39.
- Watanabe K., Hiroyoshi N. Engineering strategies for broad application of TCR-T-and CAR-T-cell therapies. *International Immunology*. 2021;33(11):551–562. DOI: 10.1093/intimm/dxab052.
- Ustyugova E. A., Savkina M. V., Goryaev A. A., Bondarev V. P., Merkulov V. A., Melnikova E. V. The Current Use of Biomedical Cell Products for Cancer Treatment. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019;19(4):206–214. (In Russ.) DOI: 10.30895/2221-996X-2019-19-4-206-214.
- David M. B., Stephan A. G., Carl H. J. Chimeric antigen receptor- and TCR-modified T cells enter main street and wall street. *J Immunol*. 2015;195(3):755–761. DOI: 10.4049/jimmunol.1500751.
- Schuster S. J., Bishop M. R., Tam C. S., Waller E. K., Borchmann P., McGuirk J. P., Jäger U., Jaglowski S., Andreadis C., Westin J. R., Fleury I., Bachanova V., Foley S. R., Ho P. J., Mielke S., Magenau J. M., Holte H., Pantano S., Pacaud L. B., Awasthi R., Chu J., Anak Ö., Salles G., Maziarz R. T. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(1):45–56. DOI: 10.1056/NEJMoa1804980.
- Song Y., Ying Z., Yang H., Guo Y., Li W., Zou D., Zhou D., Wang Z., Zhang M., Wu J., Liu H., Zhang P., Yang S., Zhou Z., Zheng H., Zhu J. Relmacabtagene Autoleucel CD19 CART Therapy for Adults with Heavily-Pretreated Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma in China. *Blood*. 2021;138(1):3557. DOI: 10.1182/blood-2021-148358.

REFERENCES

- Nair R., Westin J. CART-Cells. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020;1244:215–233. DOI: 10.1007/978-3-030-41008-7_10.
- Ershov A. V., Demyanov G. V., Nasrullaeva D. A., Radkevich E. R., Dolgikh V. T., Sidorova N. V., Valiev T. T., Efimova M. M., Machneva E. B., Kirgizov K. I., Kiselevsky M. V., Manasova Z. S. The latest trends in improving CAR-T cell therapy: from leukemia to solid malignant tumors. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021;8(2):84–95. (In Russ.) DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-84-95.

17. Sakemura R., Hefazi M., Siegler E. L., Cox M. J., Larson D. P., Hansen M. J., Roman C. M., Schick K. J., Can I., Tapper E. E., Horvei P., Adada M. M., Bezerra E. D., Fonkoua L. A. K., Ruff M. W., Nevala W. K., Walters D. K., Parikh S. A., Lin Y., Jelinek D. F., Kay N. E., Bergsagel P. L., Kenderian S. S. Targeting Cancer-Associated Fibroblasts in the Bone Marrow Prevents Resistance to CART-Cell Therapy in Multiple Myeloma. *Blood*. 2022;139(26):3708–3721. DOI: 10.1182/blood.2021012811.
18. Meng J., Wu X., Sun Z., Xun R., Liu M., Hu R., Huang J. Efficacy and Safety of CAR-T Cell Products Axicabtagene Ciloleucel, Tisagenlecleucel, and Lisocabtagene Maraleucel for the Treatment of Hematologic Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:698607. DOI: 10.3389/fonc.2021.698607.
19. Neelapu S.S. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. *Hematological Oncology*. 2019;37(S1):48–52. DOI: 10.1002/hon.2595.
20. Hashmi H., Mirza A. S., Darwin A., Logothetis C., Garcia F., Kommalapati A., Mhaskar R. S., Bachmeier C., Chavez J. C., Shah B., Pinilla-Ibarz J., Khimani F., Lazaryan A., Liu H., Davila M. L., Locke F. L., Nishihori T., Jain M. D. Venous thromboembolism associated with CD19-directed CAR T-cell therapy in large B-cell lymphoma. *Blood Advances*. 2020;4(17):4086–4090. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002060.
21. Goto H., Makita S., Kato K., Tokushige K., Fujita T., Akashi K., Izutsu K., Teshima T. Efficacy and safety of tisagenlecleucel in Japanese adult patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *International Journal of Clinical Oncology*. 2020;25(9):1736–1743. DOI: 10.1007/s10147-020-01699-6.
22. Brudno J. N., Kochenderfer J. N. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Reviews*. 2019;34:45–55. DOI: 10.1016/j.blre.2018.11.002.
23. Bukatina T. M., Shubnikova E. V. Critical Overview of the Contents of Risk Management Plans for Medicines. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(1):6-12. (In Russ.). DOI: 10.30895/2312-7821-2022-10-1-6-12.
24. Taube A. A., Levashova A. Yu. Bringing the registration dossier for a medicinal product in accordance with the requirements of the Eurasian Economic Union. *Voprosy obespecheniya kachestva lekarstvennykh sredstv*. 2020;2(28):40–47. (In Russ.) DOI: 10.34907/JPQAI.2020.22.25.006.
25. Esslinger S., Quinn L., Sampat, S. Otero-Lobato M., Noël W., Geldhof A., Herijgers N., Reeder S.-J. Risk Management Plans: reassessment of safety concerns based on Good Pharmacovigilance Practices Module V (Revision 2)—a company experience. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*. 2022;8(1). DOI: 10.1186/s40780-022-00244-z.
26. Dekker L., Calkoen F. G., Jiang Y., Blok H., Veldkamp S. R., De Koning C., Spoon M., Admiraal R., Hoogerbrugge P., Vormoor B., Vormoor H. J., Visscher H., Bierings M., Van Der Vlugt M., Van Tinteren H., Nijstad A. L., Huitema A. D. R., Van Der Elst K. C. M., Pieters R., Lindemans C. A., Nierkens S. Fludarabine exposure predicts outcome after CD19 CAR T-cell therapy in children and young adults with acute leukemia. *Blood Advances*. 2022;6(7):1969–1976. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006700.
27. Sermer D., Brentjens R. CAR T-cell therapy: Full speed ahead. *Hematological Oncology*. 2019;37(S1):95–100. DOI: 10.1002/hon.2591.