ГЕННИ И КЛЕТЪЧНИ ТЕРАПИИ - РЕГУЛАТОРНИ АСПЕКТИ И ПРАКТИЧЕСКО ПРИЛОЖЕНИЕ В СЪВРЕМЕННАТА МЕДИЦИНА

Стамен Банковски[1,3], Светлин Георгиев[2], Евгени Григоров[3]

[1]Национален център по обществено здраве и анализи – София

[2]Катедра „Оценка на здравните технологии“, Факултет по обществено здраве, Медицински университет – София

[3]Катедра „Организация и икономика на фармацията“, Факултет по фармация, Медицински университет – Варна

GENE AND CELL THERAPIES – REGULATORY ASPECTS AND PRACTICAL APPLICATION IN MODERN MEDICINE

Stamen Bankovski[1,3], Svetlin Georgiev[2], Evgeni Grigorov[3]

[1]National Center of Public Health and Analyses, Sofia

[2]Department of Health Technology Assessment, Faculty of Public Health, Medical University of Sofia

[3]Department of Organization and Economics of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Въведение*: Генните и клетъчните терапии представляват едно от най-бързо развиващите се направления на съвременната медицина, като предлагат нови възможности за лечение на заболявания с ограничени или неефективни конвенционални терапевтични опции.*

Цел: *Преглед на основните регулаторни аспекти, принципи, видове и най-значими клинични приложения на лекарствените продукти за модерни терапии (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs), с фокус върху генните терапии, соматичните клетъчни терапии и тъканно-инженерните продукти.*

Материали и методи: *Методологичният подход е насочен към систематизиране и критичен анализ на наличните научни данни относно основните видове ATMPs. Приложен е и документален метод, за установяване на регулаторна рамка и основни предизвикателства при внедряването на лекарствените продукти за модерна терапия в клиничната практика.*

Резултати: *Анализирани са механизмите на действие на генните терапии, включително използването на вирусни и невирусни вектори за доставка на терапевтични гени, както и ролята на съвременните технологии за генна редакция. Представени са ключови аспекти на клетъчните терапии, включително автоложни и алогенни подходи, методи за клетъчна модификация и предизвикателствата, свързани с производството, стандартизацията и контрола на качеството. Специално внимание е отделено на клиничното приложение на тези терапии в онкологията, хематологията и редки наследствени заболявания, където се отчита значителен терапевтичен напредък. В статията се обсъждат и основните рискове и ограничения на генните и клетъчните терапии, включително въпросите за безопасност, имуногенност, дългосрочно проследяване и висока цена. Разгледана е регулаторната рамка в Европейския съюз, като се подчертава значението на строгия контрол, фармакологичната бдителност и мултидисциплинарния подход при разработването и прилагането на ATMPs.* ***Заключение: Г****енните и клетъчните терапии се утвърждават като ключов елемент на персонализираната медицина, с потенциал да променят терапевтичните стратегии при редица тежки и хронични заболявания. Бъдещото им развитие зависи от натрупването на дългосрочни клинични данни, усъвършенстването на производствените технологии и осигуряването на устойчив достъп за пациентите.*

Ключови думи*: генни терапии, клетъчни терапии, регулация, практическо приложение*

SUMMARY

Introduction: *Gene and cell therapies represent one of the fastest growing areas of modern medicine, offering new opportunities for the treatment of diseases with limited or ineffective conventional therapeutic options.*

Aim: *The aim of this article is to review the main regulatory aspects, principles, types, and most significant clinical applications of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs), with a focus on gene therapies, somatic cell therapies, and tissue-engineered products.*

Materials and Methods: *The methodological approach involved systematizing and critically analyzing the available scientific literature on the main types of ATMPs. A documentary method was also applied to establish the regulatory framework and identify the main challenges in the implementation of advanced therapy medicinal products in clinical practice.*

Results: *The mechanisms of action of gene therapies are analyzed, including the use of viral and non-viral vectors for the delivery of therapeutic genes, as well as the role of modern gene-editing technologies. Key aspects of cell therapies are presented, including autologous and allogeneic approaches, cell modification methods, and challenges related to manufacturing, standardization, and quality control. Special attention is paid to the clinical application of these therapies in oncology, hematology, and rare hereditary diseases, where significant therapeutic progress has been reported. The article also discusses the main risks and limitations of gene and cell therapies, including issues of safety, immunogenicity, long-term follow-up, and high cost. The regulatory framework in the European Union is reviewed, emphasizing the importance of strict control, pharmacovigilance, and a multidisciplinary approach in the development and implementation of ATMPs.*

Conclusions: *Gene and cell therapies are emerging as key elements of personalized medicine, with the potential to change therapeutic strategies for a number of severe and chronic diseases. Their future development depends on the accumulation of long-term clinical data, the improvement of manufacturing technologies, and the provision of sustainable access for patients.*

Keywords*: gene therapies, cell therapies, regulation, practical application*

ВЪВЕДЕНИЕ

През последните десетилетия съвременната медицина претърпява съществена трансформация, обусловена от бързото развитие на молекулярната биология, геномиката, клетъчните технологии и биоинженерството (1). В този контекст генните и клетъчните терапии се утвърждават като иновативен терапевтичен подход, насочен не само към симптоматично повлияване на заболяванията, но и към коригиране на техните молекулярни и клетъчни причини. Тези лекарствени продукти за модерни терапии (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs) отварят нови възможности за лечение на редица тежки, хронични и редки заболявания, при които конвенционалните фармакологични и хирургични методи са с ограничена ефективност. В новоприетия „Пакет за фармацевтичните продукти“ Съветът на Европейския съюз постигна съгласие по позицията си относно нови правила за по- справедлив и по-конкурентоспособен фармацевтичен сектор на ЕС и изрично записа в позицията си, че *„ATMP са ключов стълб на бъдещите, иновативни и потенциално лечебни терапии, които би трябвало да достигат до пациентите по-бързо, по-равномерно и устойчиво в целия ЕС “* (2).

Регулаторната рамка за ATMPs, особено в Европейския съюз, е създадена с цел да осигури баланс между насърчаването на иновациите и гарантирането на високо ниво на качество, безопасност и ефикасност. Това налага тясно взаимодействие между изследователи, клиницисти, регулаторни органи и индустрията, както и прилагане на мултидисциплинарен подход при разработването и внедряването на тези терапии в клиничната практика. Все пак техническите изисквания и особено типът и количеството на изискваните данни за качеството, предклиничните и клиничните проучвания, необходими да докажат техните качество, безопасност и ефикасност, са много специфични. Това е причината да бъде изготвен и утвърден Регламент (ЕС) No 1394/2007, който представлява консолидирана регулаторна рамка за тези иновативни лекарства, даваща определение за ATMP като лекарствени продукти за генна и клетъчна терапия, както и лекарствени продукти, които са резултат от методите на тъканното инженерство. С развитието на медицината и технологиите лекарствените продукти за модерна терапия все повече навлизат в практиката, особено за лечение на редките наследствени заболявания (като таласемия, хемофилия и др). Научните екипи, които участват в разработването им, се фокусират върху отделни генетични мутации, за които е доказано, че имат роля в развитието включително и на онкологични заболявания (3).

ЦЕЛ

Настоящата обзорна статия има за цел да представи систематизиран обзор на основните видове генни и клетъчни терапии, техните механизми на действие и клинични приложения, както и да обсъди ключовите предизвикателства и перспективи пред тяхното бъдещо развитие.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методологичният подход е насочен към систематизиране и критичен анализ на наличните научни данни относно основните видове ATMPs. Приложен е и документален метод, за установяване на регулаторна рамка и основни предизвикателства при внедряването на лекарствените продукти за модерна терапия в клиничната практика.

Източници на информация и стратегия за търсене

Литературното търсене е извършено в международни научни бази данни, включително PubMed/MEDLINE, Scopus и Web of Science. Допълнително са използвани официални документи и насоки на регулаторни органи като Европейската агенция по лекарствата (EMA) и Американската агенция за храни и лекарства (FDA). Търсенето обхваща публикации на английски език, публикувани основно през последните 10–15 години, с цел отразяване на актуалното състояние и динамиката в развитието на областта.

Ключовите думи и комбинации от термини включват: gene therapy, cell therapy, tissue-engineered products, advanced therapy medicinal products, ATMP regulation, clinical application, safety, manufacturing challenges. Използвани са логически оператори (AND, OR) за оптимизиране на чувствителността и специфичността на търсенето.

Критерии за включване и изключване

В анализа са включени обзорни статии, систематични прегледи, метаанализи, регулаторни документи и консенсусни становища с висока научна и практическа значимост. Изключени са публикации с ограничена научна стойност, дублиращи се данни, както и източници без ясно дефинирана методология или клинична приложимост.

Ограничения на методологията

Като наративен обзор настоящата методология не следва строго дефиниран протокол за систематичен преглед, което може да ограничи възпроизводимостта на резултатите. Въпреки това избраният подход позволява по-гъвкаво и задълбочено обсъждане на комплексни и бързо развиващи се теми, каквито са генните и клетъчните терапии.

Дефиниции - генна терапия, клетъчна терапия, тъканно-инженерни продукти

В европейския регулаторен контекст генните и клетъчните терапии се разглеждат основно през рамката на иновативните терапии (advanced therapy medicinal products, ATMP), които включват: генни терапии, соматични клетъчни терапии и тъканно-инженерни продукти. Тези дефиниции са ключови не само за разрешаването за употреба, но и за последващите процеси по ОЗТ (оценка на здравните технологии, HTA), договаряне и финансиране (4,5).

Генна терапия (gene therapy) в широк смисъл означава терапевтична интервенция, при която се въвежда или модифицира генетичен материал с цел лечение, профилактика или диагностика. В регулаторен смисъл (ЕС) понятието се конкретизира чрез генен терапевтичен лекарствен продукт (gene therapy medicinal product, GTMP). Съгласно дефиницията в Приложение I, Част IV на Директива 2001/83/ЕО (както е изменена/детайлизирана), GTMP е биологичен лекарствен продукт, който съдържа или се състои от рекомбинантна нуклеинова киселина и се прилага върху човек с цел регулиране, възстановяване, замяна, добавяне или изтриване на генетична последователност, като терапевтичният/профилактичният/диагностичният ефект е пряко свързан с нуклеиновата последователност или с продукта на генната и експресия. Изрично се посочва, че ваксините срещу инфекциозни заболявания не се включват в тази дефиниция (6,7).

Клетъчна терапия (cell therapy) като общ термин обхваща лечебни подходи, при които активната субстанция е жива клетка/клетъчна популация. В рамките на ЕС регулаторното понятие е соматичен клетъчен терапевтичен лекарствен продукт (somatic cell therapy medicinal product, sCTMP). Според определението sCTMP е биологичен лекарствен продукт, който съдържа или се състои от клетки или тъкани, които са били подложени на съществена манипулация (така че релевантните за клиничната употреба биологични характеристики, физиологични функции или структурни свойства да са изменени) или са предназначени за различна „съществена функция“ (essential function) при реципиента спрямо донора. Продуктът се представя като имащ свойства за лечение/профилактика/

диагностика чрез фармакологично, имунологично или метаболитно действие на клетките/тъканите или техните продукти (6,7).

Тъканно-инженерни продукти (tissue-engineered products, TEP) са специфична подгрупа на ATMP, дефинирана в Регламент (ЕО) № 1394/2007. Тъканно-инженерен продукт е такъв, който съдържа или се състои от „инженерни“ (engineered) клетки или тъкани и е представен като имащ свойства за, или се използва/прилага с цел регенерация, възстановяване или замяна на човешка тъкан. Под „инженерни“ клетки/тъкани се разбират такива, които са съществено манипулирани или не са предназначени да изпълняват същата съществена функция при реципиента, каквато са изпълнявали при донора (4).

На практика границите между GTMP, sCTMP и TEP невинаги са интуитивни, поради което ЕМА подчертава ролята на научната класификация и демаркационните правила при продукти, които биха могли да попаднат в повече от една категория (например генетично модифицирани клетки). Тази регулаторна прецизност е съществена за последващото планиране на достъпа и финансирането, защото определя изискванията за качество/безопасност, логистичния модел, нуждата от регистри и начина на измерване на резултати (5,8).

Класификация на ATMP (регулаторна и технологична)

Класификацията на иновативните терапии (advanced therapy medicinal products, ATMP) има двоен характер - регулаторен (юридически дефиниран в правото на ЕС) и технологичен (свързан с платформата, начина на производство и биологичния механизъм). Регулаторната класификация е определяща за пътя към разрешаване за употреба и надзор, а технологичната - за оценката на рисковете, логистиката, избора на крайни точки и реалистичните модели за проследяване и финансиране (4,8,9).

В регулаторен смисъл ATMP се разделят на четири подтипа - генни терапии, соматични клетъчни терапии, тъканно-инженерни продукти и комбинирани ATMP (combined ATMP, cATMP) (табл. 1). Когато един продукт потенциално попада в повече от една категория, Регламент (ЕО) № 1394/2007 прилага демаркационни правила, които минимизират „двусмислието“ - например продукт, който може да се разглежда едновременно като генна терапия и като клетъчна/тъканно-инженерна терапия, се третира като генна терапия, а продукт между sCTMP и TEP се третира като тъканно-инженерен (4,8).

Табл. 1. Регулаторни категории ATMP и ключови отличителни критерии (обобщение по правото на ЕС и ЕМА)

Категория	**Активна субстанция / „носител“**	**Ключов критерий**	**Типичен технологичен профил**
GTMP	рекомбинантна нуклеинова киселина или генетично модифицирани клетки	ефектът е пряко свързан с нуклеиновата последователност/експресията	in vivo векторни платформи; ex vivo генетична модификация
sCTMP	клетки/тъкани	съществена манипулация и/или различна съществена функция при реципиента	автоложни/алогенни клетъчни продукти, имуноклетъчни терапии
TEP	„инженерни“ клетки/тъкани	цел -регенерация/възстановяване/ замяна на тъкан	клетки +матрици/скелети; биоматериали
cATMP	ATMP + медицинско изделие като интегрална част	изделието е част от крайния продукт и е функционално интегрирано	клетъчно/тъканно- инженерно изделие, импланти, скелети, матрици

Генни терапии

На равнище „технологични платформи“ GTMP обхващат както *in vivo* подходи (директно въвеждане на вектор), така и *ex vivo* подходи (генетична модификация на клетки извън организма и последващо приложение) (6,8).

Критично важен регулаторен момент е, че генетично модифицираните клетки могат да бъдат класифицирани като GTMP, когато

основният терапевтичен ефект се дължи на рекомбинантната нуклеинова киселина и/ или експресията ѝ. Именно поради това терапии като CAR-T (chimeric antigen receptor T-cell) в европейската практика се разглеждат като „клетъчно базирана генна терапия“ в рамките на ATMP, тъй като включват генетична модификация на Т-клетки за експресия на рецептор, който определя механизма на действие (6,10,11).

От технологична гледна точка GTMP могат да се групират според целта на генетичната намеса - генна добавка (gene addition), генна корекция/редактиране (gene editing) или генно заглушаване (gene silencing), както и според вектора - вирусен или невирусен. Тези различия влияят върху профила на риска, вероятността за продължителен ефект и дизайна на постмаркетинговото проследяване, което е пряко свързано с последващите модели на заплащане (5,8,9).

Соматични клетъчни терапии

Технологично sCTMP се делят най- често на автоложни и алогенни, а също и по начина на „манипулация“ - експанзия, активиране, диференциация или други процеси, които водят до промяна на функционалния профил. Важно е, че не всяка клетъчна терапия е ATMP - регулаторният статус зависи именно от критериите за съществена манипулация и/или промяна в съществената функция, поради което EMA поддържа специализирани указания и механизъм за научна препоръка по класификация (8,12).

Тъканно-инженерни продукти

Технологично TEP често комбинират клетъчен компонент с биоматериали - матрици, скелети или носители, които подпомагат структурното възстановяване и интеграцията в тъканта. Това предполага специфични изисквания към качеството и контрола, както и комплексни критерии за оценка на клиничната полза - например не само биомаркерен или функционален ефект, а и трайност на тъканната интеграция и безопасност. Този профил е особено важен при дискусията за финансиране, тъй като крайните точки и времевият хоризонт на оценяване се различават от тези при класическите лекарствени продукти (8,9).

Комбинирани ATMP

Комбинираните ATMP са иновативни терапии, които инкорпорират като интегрална част едно или повече медицински изделия (medical device) или активни имплантируеми медицински изделия (active implantable medical device), като клетъчният или тъканният компонент е неразделна част от крайния продукт. Регламент (ЕО) № 1394/2007 въвежда тази категория, за да отрази реалността на продукти, при които терапевтичният ефект е резултат от функционална интеграция между биологичния компонент и изделието - например матрици/скелети или имплантируеми конструкции с клетки (4,9).

От регулаторна гледна точка cATMP изискват едновременно покриване на изискванията за лекарствен продукт и на приложимите съществени изисквания за изделието като част от досието. Технологично това означава по-сложна валидация на производствения процес, по-сложно управление на качеството и специфични постмаркетингови задължения. В контекста на достъпа и финансирането cATMP са показателни за необходимостта от координирани институционални решения - не само цена на медикамента, а цялостен пакет, включващ изделие, процедура, центрови капацитет и проследяване (4,5,12).

Механизми на действие и платформи

Механизмите на действие на генните и клетъчните терапии са пряко свързани с начина, по който терапевтичният „товар“ (генетична информация, модифицирани клетки или тъканни конструкции) достига до таргетната тъкан и как се поддържа ефектът във времето. В практиката това се реализира чрез две основни архитектури на разработване и приложение - *in vivo* и *ex vivo,* както и чрез набор от векторни платформи и производствени подходи, които определят профила на ефективност, безопасност, логистична сложност и изискванията към качеството (good manufacturing practice, GMP) (13–15).

In vivo срещу ex vivo подходи

In vivo подход *(in vivo* gene therapy) означава директно приложение на терапевтичен вектор/конструкт в организма, като целта е доставяне на нуклеинова киселина до определени клетки *in situ* и постигане на терапевтичен ефект чрез експресия на трансген, генна корекция/редактиране или потискане на патологична експресия (13–15).

Този подход има потенциал за относително по-лесен клиничен поток (еднократно приложение без индивидуално производство за всеки пациент при някои платформи), но поставя високи изисквания към тъканната специфичност (тропизъм), контрола на дозата, биодистрибуцията и имуногенността. Поради това регулаторните очаквания включват детайлни данни за биодистрибуция, персистенция/клирънс, потенциално отделяне (shedding) и оценка на риска от нежелани ефекти, включително при векторни системи (15).

Ex vivo подход *(ex vivo* gene/cell therapy) се базира на извличане на клетки от пациента (или донор), обработка/генетична модификация извън организма, последвана от контрол на качеството и реинфузия/имплантация (13,14). Предимства на *ex vivo* архитектурата са:

• възможност за селективност и контрол върху клетъчната популация, която ще бъде приложена;

• възможност за междинни и финални тестове за идентичност, чистота и потентност преди освобождаване на партидата;

• намаляване на част от системните рискове, свързани с неконтролирана експозиция на вектор *in vivo.*

Ограниченията са свързани с персонализирания производствен цикъл (особено при автоложни продукти), необходимостта от специализирана инфраструктура и по-сложната верига „идентичност-проследяемост“ (chain of identity/chain of custody) (13,14).

В контекста на клетъчните терапии, включително CAR-T, *ex vivo* моделът е доминиращ, тъй като генетичната модификация на Т-клетки и контролът на функционалните им характеристики са критични за клиничната безопасност и ефикасност (16,17).

Векторни платформи (вирусни/ невирусни)

Векторната платформа определя как терапевтичната нуклеинова киселина (или генетичният модул) се доставя до клетките, каква е продължителността на експресията, както и ключови рискове (имуногенност, интеграция в генома, ограничение на товарния капацитет). На концептуално ниво векторите се разделят на вирусни и невирусни (13–15).

Вирусните вектори (viral vectors) включват най-често:

• аденоасоциирани вируси (adeno-associated virus, AAV) - широко използвани при *in vivo* генни терапии поради относително благоприятен профил и ефективна трансдукция на определени тъкани, но с ограничения за размер на генетичния товар и възможна имунна реактивност;

• лентивирусни/ретровирусни вектори (lentiviral/retroviral vectors) - често използвани при *ex vivo* генна модификация на клетки (напр. CAR-T; хематопоетични стволови клетки), като основен научен и регулаторен фокус е рискът от интеграция и свързани генотоксични ефекти, което налага специфични предклинични и клинични оценки (13–15).

Невирусните платформи (non-viral delivery) обхващат плазмидни ДНК конструкции, липидни/полимерни наночастици (например за доставяне на нуклеинови киселини), електропорация и системи за транспозони/ интегрази, както и директно доставяне на комплекси за геномно редактиране. В сравнение с вирусните вектори, невирусните подходи потенциално намаляват част от вирус-специфичните рискове, но могат да имат ограничения по отношение на ефективност на доставянето, тъканна специфичност и стабилност на експресията (14,15).

CAR-T

CAR-T представлява форма на генетично модифицирана клетъчна имунотерапия, при която Т-лимфоцити се модифицират да експресират синтетичен рецептор (CAR), който разпознава таргетен антиген на туморната клетка и активира Т- клетъчния ефекторен отговор (16-18). Структурата на CAR класически включва:

• екстрацелуларен домейн за разпознаване на антигена (често scFv - single-chain variable fragment);

• „hinge“ и трансмембранен домейн;

• вътреклетъчни сигнални домейни, включително CD3Z и един или повече костимулиращи домейни (например CD28 или 4-1BB), които определят активация, персистенция и функционален профил (17,18).

Клинично-технологичният процес при автоложните CAR-T терапии най-често включва: левкофереза → активиране и генетична модификация на Т-клетки (често

с лентивирусен/ретровирусен вектор) → експанзия → контрол на качеството и освобождаване на партида → лимфодеплетираща химиотерапия → инфузия на CAR-T продукта (16,17).

Ключовите особености на CAR-T, свързани с достъпа и финансирането, са:

• висока клинична стойност при определени показания, но с вариабилност на отговора и необходимост от дефиниране на подходящи крайни точки за оценка;

• токсичности, специфични за механизма, особено синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS) и неврологична токсичност (напр. ICANS), които изискват опитни центрове и стандартизирани алгоритми за управление;

• риск от „антигенен ескейп“ (antigen escape) и други механизми на резистентност, които ограничават трайността на ефекта при част от пациентите;

• сложен и чувствителен към време производствен цикъл, което влияе върху достъпността, логистичните разходи и необходимостта от национална организация на центрове и маршрути на пациента (16,19).

Изисквания към производството и качеството (GMP)

Производството на ATMP се отличава от класическите лекарствени продукти поради биологичната вариабилност, често малките партиди, кратките срокове на годност, автоложния характер на много продукти и високата чувствителност към контаминация и вариации в процеса. Поради това Европейската комисия приема специфични Насоки за GMP за ATMP, които са публикувани като Part IV на EudraLex Volume 4 и са приложими от 22.05.2018 г. Същевременно е посочено, че традиционният Annex 2 не се прилага за ATMP, за които важи Part IV (20-23).

На принципно ниво специфичните GMP изисквания за ATMP могат да се систематизират в няколко ядра:

• Риск-базиран подход (risk-based approach) - необходимостта контролите да бъдат пропорционални на идентифицираните рискове, като се отчита спецификата на продукта, процеса и клиничната употреба (21);

• Проследяемост и верига на идентичност - при автоложни продукти като CAR-T управлението на идентичността и проследяемостта между пациент-проба-междинни материали-краен продукт е критичен компонент на качеството и пациентската безопасност, с практическо отражение върху информационните системи, етикетиране и логистика (21);

• Контрол на стартови материали и критични суровини - стартовите материали (клетки/тъкани, вектори, реагенти) имат значително влияние върху вариабилността и риска, поради което квалификацията на доставчици, спецификациите и контролът на входящите материали са централни за съответствието на GMP (21,24);

• Аспекти на стерилност и контрол на контаминации - много ATMP се произвеждат като стерилни продукти или изискват асептични етапи, а кратките срокове на годност ограничават възможността да се изчакат резултати от стерилност преди приложение. Това поставя високи изисквания към контрола на процесите, валидираните методи и управлението на отклоненията, както е отразено в рамката на EudraLex и Part IV (20-22);

• Дефиниране на потентност и освобождаващи критерии (release testing) - за „живи“ продукти и генни терапии потентността е комплексно понятие, изискващо валидирани функционални тестове, които корелират с механизма на действие. Този аспект е решаващ за консистентността на клиничния ефект и е пряко свързан с последващите възможности за споразумения за споделяне на риска, базирани на резултат и реални данни (21,24).

По този начин GMP рамката за ATMP е едновременно регулаторна гаранция за качество/безопасност и структурен фактор за достъпа: без минимален национален капацитет за центрово приложение, проследяемост и данни за резултати внедряването на ATMP остава трудно, независимо от наличието на формален механизъм за заплащане.

Терапевтични области и клинична стойност

Клиничната стойност на генните и клетъчните терапии се проявява най-ясно в области с висока неудовлетворена медицинска нужда - рефрактерни/рецидивиращи злокачествени заболявания, тежки състояния и индикации, при които конвенционалните подходи не могат

да възстановят трайно загубена функция. В сравнение с традиционните лекарствени продукти, ATMP често се характеризират с: (1) потенциал за дълбок и продължителен ефект след еднократно/ограничено приложение; (2) значима несигурност за дългосрочната ефективност и безопасност; (3) комплексни изисквания към центровия капацитет, пътя на пациента и проследяването на резултати, което пряко влияе върху икономическата оценка и моделите за финансиране (25-28).

Хематология и онкология

Най-бързата клинична интеграция на ATMP е при хематологичните малигнени заболявания, където CAR-T терапиите (и други клетъчни/генни подходи) се позиционират като спасителна опция при пациенти с ограничени алтернативи. Публикуваните клинични данни при агресивни В-клетъчни лимфоми показват високи нива на отговор и клинично значими ремисии при част от пациентите с рецидивиращо/рефрактерно заболяване след множество терапевтични линии, което променя очакваната прогноза в тази популация (25,26).

В последните години CAR-T се разширява и към мултиплен миелом, включително BCMA-насочени терапии. Данните от ключови проучвания демонстрират дълбоки отговори при пациенти със значимо предходно лечение и подкрепят концепцията за високостойностна интервенция при подбрани пациенти, макар и при съществени ресурсни изисквания (27,28).

Клиничната стойност в онкохематологията трябва да се оценява в баланс с профила на безопасност, които изискват високоспециализирани екипи, протоколи и готовност за интензивно лечение. Това превръща цената на терапията в многокомпонентна величина: продукт + хоспитализация + управление на усложнения + проследяване, което има пряко значение за бюджетното планиране и за избора на договорни модели (25,26).

Редки генетични заболявания

При редките моногенни заболявания ATMP често предлагат болест-модифициращ потенциал чрез генна замяна или генна модификация, което трансформира терапевтичната цел - от поддържащо/симптоматично лечение към интервенция, насочена към патогенетичната причина. Пример за това са терапии при спинална мускулна атрофия (spinal muscular atrophy, SMA), при които е демонстрирано съществено подобрение на преживяемостта и моторните постижения в ранни форми на заболяването, при подходяща селекция и своевременно приложение (29).

Друг показателен модел са хемофилиите, където генните терапии целят редукция на кръвоизливите и намаляване на зависимостта от хронична заместителна терапия. Клиничните данни подкрепят значимо намаление на годишния риск от кръвоизливи и потенциално облекчаване на терапевтичната тежест, като паралелно остават ключови въпросите за дълготрайността на експресията и необходимостта от дългосрочно проследяване (30,31).

За политиките по достъп това означава, че клиничната стойност при редките заболявания се „разгръща“ във времето и често зависи от:

- ранно откриване/скрининг и точна генетична диагноза;
- готовност на центровете;
- регистри и проследяване на реални резултати;
- ясно дефинирани критерии за започване и оценка на ефекта, които са предпоставка за устойчиви финансови механизми (29–31).

Неврология и офталмология

В неврологията клиничната стойност на ATMP е най-видима при заболявания с бърза прогресия и необратима невродегенерация, където терапевтичните възможности са ограничени. При SMA (тип 1) данни от многоцентрово проучване показват, че след лечение с onasemnogene abeparvovec значителна част от пациентите постигат моторни крайни точки, които не се очакват при нелекуван естествен ход, и се наблюдава висока преживяемост без постоянна вентилация в сравнителен контекст (29).

При метахроматична левкодистрофия (metachromatic leukodystrophy, MLD) лентивирусно-базирана генна терапия на хемопоетични стволови клетки демонстрира потенциал за забавяне на прогресията при ранно лечение, което променя традиционната прогноза на заболяването и поставя специфични изисквания към ранната диагностика и центровата организация (32).

В офталмологията voretigene neparvovec за RPE65-медиирана наследствена ретинална

дистрофия е ключов пример за измерима клинична полза чрез подобрение на функционалното зрение при преди това практически нелечимо състояние. Този тип резултати са особено важни за HTA, тъй като изискват крайни точки, които отразяват реално функциониране (например ориентация/мобилност при ниска осветеност) и дългосрочно проследяване на устойчивостта на ефекта (33).

Регенеративна медицина

Регенеративната медицина в рамките на ATMP обхваща тъканно-инженерни продукти и клетъчни терапии, чиято цел е възстановяване/замяна на тъкан или трайно подобрение на функцията. Holoclar е пример за тъканно-инженерен продукт при лимбален стволовоклетъчен дефицит след очни изгаряния, където терапевтичната цел е възстановяване на корнеалния епител и зрителната функция при тежко увредени пациенти (34).

Клетъчните терапии при възпалителни заболявания също илюстрират регенеративната парадигма. Darvadstrocel (Cx601) показва статистически значимо по-висока комбинирана ремисия спрямо плацебо при комплексни перианални фистули при болест на Crohn, което подкрепя клинична полза в трудна за лечение популация (35).

В същото време регенеративните ATMP подчертават и важен системен риск: неопределеност на ефекта извън клиничните проучвания и възможна промяна на съотношението полза-риск при натрупване на нови данни. Показателно е, че Alofisel (darvadstrocel) е изтеглен от пазара на ЕС през 2024 г. след преоценка на общите данни, което илюстрира значението на постмаркетинговото наблюдение и необходимостта от адаптивни модели за достъп и заплащане, свързани с реално постигнатите резултати (36).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генните и клетъчните терапии се утвърждават като ключов елемент на персонализираната медицина, с потенциал да променят терапевтичните стратегии при редица тежки и хронични заболявания. Бъдещото им развитие зависи от натрупването на дългосрочни клинични данни, усъвършенстването на производствените технологии и осигуряването на устойчив достъп за пациентите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балкански, С., Найденов, Т., Кирилов, Б., Гетов, И. Тенденции и очаквания за иновациите във фармацевтичната индустрия. Здравна политика и мениджмънт. 2018;18(3):26—31.
2. European Commission. Reform of the EU pharmaceutical legislation. 2025. Report June 2025.
3. Тодорова Л. Актуални аспекти на фармацевтичната регулация. Ямбол: Я; 2021. 172 с.
4. European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Off J Eur Union. 2007;L324:121-137.
5. European Medicines Agency (EMA). Advanced therapy medicinal products: Overview [Internet]. EMA; 2020 (last updated 2020 Jul 10).
6. Commission of the European Communities. Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC as regards advanced therapy medicinal products. Off J Eur Union. 2009;L242:3-12.
7. European Parliament and Council of the European Union. Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use (Annex I, Part IV; as amended). Off J Eur Union. 2001;L311:67- 128.
8. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products (EMA/CAT/600280/2010 rev.1), EMA; 2015.
9. Iglesias-Lopez C, Agusti A, Obach M, Vallano A. Regulatory Framework for Advanced Therapy Medicinal Products in Europe and United States. Front Pharmacol. 2019 Aug 30; 10:921. doi:10.3389/fphar.2019.00921
10. Kohl U, Arsenieva S, Holzinger A, Abken H. CAR T Cells in Trials: Recent Achievements and Challenges that Remain in the Production of Modified T Cells for Clinical Applications. Human Gene Therapy. 2018 May;29(5):559-68. doi:10.1089/hum.2017.254
11. Bellino S, La Salvia A, Cometa MF, Botta R. Cell-based medicinal products approved in the European Union: current evidence and perspectives. Front Pharmacol. 2023 Jul 31 ;14:1200808. doi:10.3389/fphar.2023.1200808.
12. European Medicines Agency (EMA). Advanced therapy classification [Internet]. EMA [last updated 2021 Nov 30]
13. Dunbar CE, High KA, Joung JK, Kohn DB, Ozawa K, Sadelain M. Gene therapy comes of age. Science. 2018 Jan 12;359(6372):eaan4672. doi:10.1126/science.aan4672
14. Naldini L. Gene therapy returns to centre stage. Nature. 2015 Oct;526(7573):351-60. doi:10.1038/nature15818
15. European Medicines Agency (EMA); Committee for Advanced Therapies. Guideline on the quality, nonclinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products (EMA/CAT/80183/2014). 2018 Mar 22.
16. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. N Engl J Med. 2018 Jul 5;379(1):64-73. doi:10.1056/NEJMra1706169
17. Sadelain M, Brentjens R, Riviere I. The Basic Principles of Chimeric Antigen Receptor Design. CancerDiscovery. 2013 Apr 1;3(4):388-98. doi:10.1158/2159- 8290.CD-12-0548
18. Sadelain M, Riviere I, Riddell S. Therapeutic T cell engineering. Nature. 2017 May 25;545(7655):423-31. doi:10.1038/nature22395
19. Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. Blood Cancer J. 2021 Apr 6; 11(4):69. doi:10.1038/s41408-021-00459-7
20. European Medicines Agency (EMA). New guidelines on good manufacturing practices for advanced therapies.

2017 Nov 24.
21. European Commission. Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products (EudraLex Volume 4, Part IV). 2017 Nov 22 (operational 2018 May 22).
22. European Commission. EudraLex - Volume 4: Public Health - medicinal products (Part IV - GMP requirements for ATMP; operational as of 22 May 2018).
23. European Commission. Advanced therapies - GMP for ATMPs (overview page).
24. European Medicines Agency (EMA). Guidelines relevant for advanced therapy medicinal products (incl. GTMP quality/non-clinical/clinical guidance).
25. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017 Dec 28;377(26):2531-44. doi:10.1056/NEJMoa1707447
26. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2019 Jan 3;380(1):45-56. doi: 10.1056/NEJMoa1804980
27. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):705-16. doi:10.1056/NEJMoa2024850
28. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos MV, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2023 Jul 27;389(4):335-47. doi:10.1056/NEJMoa2303379
29. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. The Lancet Neurology. 2021 Apr;20(4):284-93. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00001 -6
30. Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M, Key NS, Castaman G, Miesbach W, et al. Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B. N Engl J Med. 2023 Feb 23;388(8):706-18. doi:10.1056/NEJMoa2211644
31. Mahlangu J, Kaczmarek R, Von Drygalski A, Shapiro S, Chou SC, Ozelo MC, et al. Two-Year Outcomes of Valoctocogene Roxaparvovec Therapy for Hemophilia A. N Engl J Med. 2023 Feb 23;388(8):694-705. doi:10.1056/NEJMoa2211075
32. Fumagalli F, Calbi V, Natali Sora MG, Sessa M, Baldoli C, Rancoita PMV, et al. Lentiviral haematopoietic stemcell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. The Lancet. 2022 Jan;399(10322):372–83. doi:10.1016/S0140-6736(21)02017-1
33. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65 -mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2017 Aug;390(10097):849–60. doi:10.1016/S0140-6736(17)31868-8
34. European Medicines Agency (EMA). Holoclar: EPAR – Product Information / Overview. EMA; 2015–2025.
35. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. The Lancet. 2016 Sep;388(10051):1281–90. doi:10.1016/S0140-6736(16)31203-X
36. European Medicines Agency (EMA). Alofisel withdrawn from the EU market. EMA; 2024 Dec 13.

✍**Адрес за кореспонденция:**
Евгени Григоров
Медицински университет
ул. „Марин Дринов" 55
Варна, 9000
e-mail: evgeni.grigorov@mu-varna.bg
ORCID 0000-0002-8290-5182