

Резолюция Совета экспертов «Вопросы использования CAR-T-препаратов в терапии В-клеточного острого лимфобластного лейкоза»

Для цитирования: Резолюция Совета экспертов «Вопросы использования CAR-T-препаратов в терапии В-клеточного острого лимфобластного лейкоза». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(3):87–91.

Resolution of the Council of Experts “Issues of using CAR-T drugs in the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia”

For citation: Resolution of the Council of Experts “Issues of using CAR-T drugs in the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(3):87–91.

20 мая 2024 г. состоялось заседание Совета экспертов под председательством д.м.н., профессора, генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России Галины Анатольевны Новичковой.

В Совете приняли участие эксперты:

Масчан Алексей Александрович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора — директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва);

Масчан Михаил Александрович, д.м.н., заместитель генерального директора — директор Института молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва);

Карачунский Александр Исаакович, д.м.н., заместитель генерального директора — директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва);

Шелихова Лариса Николаевна, к.м.н., заведующая отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 1 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва);

Блинов Дмитрий Сергеевич, д.м.н., заведующий отделом научного проектирования и контролируемых клинических исследований ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва);

Моисеев Иван Сергеевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научным вопросам НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург);

Быкова Татьяна Александровна, к.м.н., заместитель директора по педиатрии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Северо-Западного федерального округа (Санкт-Петербург);

Попова Марина Олеговна, к.м.н., руководитель направления генной и клеточной терапии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург);

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, д.м.н., профессор, директор НИИ ДОУГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва);

Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе и заведующий отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ ДОУГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва);

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ ДОУГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва);

Бронин Глеб Олегович, к.м.н., заведующий отделением трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ГБУЗ «Морозовская ДГКБ Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва);

Фечина Лариса Геннадьевна, к.м.н., заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по онкологии и гематологии ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1», руководитель Межрегионального центра детской онкологии и гематологии (Екатеринбург)

I. Подходы к ведению пациентов с рецидивирующими/рефрактерными формами острого лимфобластного лейкоза: опыт российских центров

Современные результаты терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) являются весьма обнадеживающими, но, к сожалению, у 10–15 % пациентов развивается рецидив заболевания [1, 2]. Общая выживаемость (ОВ) после первого рецидива составляет 50–60 %, в то время как безрецидивная выживаемость после повторных рецидивов не превышает 25 % [3–5].

В настоящий момент основу терапии рецидивирующих/рефрактерных форм (р/р) ОЛЛ у педиатрических пациентов без значимой коморбидности составляют интенсифицированные реиндукционные курсы химиотерапии (ХТ) с последующей консолидацией посредством высокодозной ХТ и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), за исключением пациентов с поздними изолированными экстрамедуллярными рецидивами.

В реальной клинической практике российских онкогематологических центров выбор тактики лечения р/р ОЛЛ основывается на клинических рекомендациях Минздрава России «Острый лимфобластный лейкоз» [6].

Рецидив лейкемии у детей с Ph⁺ ОЛЛ, как и его рефрактерная форма, остается не до конца разрешенной терапевтической проблемой. Результаты лечения данного варианта заболевания не всегда обнадеживают: рецидив ОЛЛ до настоящего времени расценивается как сложно курабельное патологическое состояние. Хотя у ряда пациентов возможно достижение второй полной ремиссии (ПР2), но ее частота может оставаться низкой, а медиана выживаемости после рецидива — короткой. В настоящий момент традиционным является консолидированное мнение научно-медицинского сообщества, что больные с рецидивом не могут быть излечены только путем ХТ. Единственным вариантом радикального лечения в данной ситуации остается алло-ТГСК, условием проведения которой является достижение относительно стойкой ПР2 на фоне «терапии спасения», по возможности минимально токсичной. В этом контексте рецидивы, развившиеся после алло-ТГСК, являются еще более значимой терапевтической проблемой. Вследствие неблагоприятных общих исходов у данных пациентов сохраняется значительная потребность в разработке и исследовании новых лекарственных средств. Возможным вариантом лечения данной группы больных является включение в протоколы клинических исследований (КИ), в том числе и новых препаратов. Пациентам при раннем первом рецидиве В-клеточного ОЛЛ (В-ОЛЛ) рекомендуется использование экспериментальных комбинаций в рамках КИ, в том числе с применением иммунотерапевтических препаратов блинатумомаб, инотузумаб озогамидин и др.

По мнению экспертов, показанные для данной группы пациентов опции высокодозной ХТ, таргетных агентов и алло-ТГСК доступны не во всех российских

клиниках ввиду особенностей оказания медицинской помощи, а с другой стороны, не всегда могут быть реализованы у больного ввиду клинических состояний — его коморбидности и химиорезистентности опухоли.

Согласно действующей версии клинических рекомендаций «Острые лимфобластные лейкозы», всем взрослым пациентам с рецидивом В-ОЛЛ следует рассмотреть возможность применения терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (Chimeric Antigen Receptor T-cell, CAR-T) [7–9].

Внедрение в клиническую практику CAR-T-терапии открыло новые перспективы лечения для этой группы больных [10]. CAR-T-клетки представляют собой генно-инженерные модифицированные Т-лимфоциты, способные экспрессировать на своей поверхности химерный антигенный рецептор (CAR), распознающий специфический опухолевый антиген. CAR состоит из антиген-распознающего домена, который фактически является вариативным фрагментом опухоли-специфичного моноклонального антитела с необходимой аминокислотной последовательностью для таргетного воздействия, соединенного с частью Т-клеточного рецептора, состоящего из трансмембранного домена, сигнального домена и костимуляторных молекул, которые опосредуют активацию Т-клетки. Как итог такого слияния, клетка с CAR способна распознавать опухолевый антиген, активироваться и уничтожать опухолевую клетку, т. е. имеет преимущества как моноклонального антитела с высокой аффинностью и специфичностью, так и лимфоцита со способностью к пролиферации и цитотоксическому действию [11]. После получения результатов, свидетельствующих об эффективности CD19⁺ CAR-T-клеток в исследовании ELIANA в 2017 г., Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) впервые был одобрен тисагенлеклейсел (торговое название Kymriah) для лечения детей и молодых взрослых до 25 лет с р/р В-ОЛЛ [12].

По мнению участников Совета экспертов, представляется актуальным внесение терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором в клинические рекомендации «Острый лимфобластный лейкоз» для детской возрастной группы.

Ia. Нереализованные потребности в терапии пациентов с р/р ОЛЛ

Результаты лечения детей с впервые выявленным ОЛЛ у детей за последние десятилетия существенно улучшились — 5-летняя ОВ достигает 90 %, однако терапия больных с рецидивами ОЛЛ остается сложной задачей, требующей принципиально новых подходов и объединения усилий многих клиник.

Основными принципами, лежащими в основе стратегии терапии пациентов с р/р ОЛЛ, являются стратификация на группы риска, анализ иммунологических и молекулярно-биологических особенностей лейкемической клетки, дифференцированный под-

ход к определению показаний для ТГСК, исходя из уровня минимальной остаточной болезни (МОБ).

До внедрения в клиническую практику клеточной терапии единственным методом лечения, показавшим свою эффективность при ранних и очень ранних рецидивах ОЛЛ, являлась алло-ТГСК. По мнению экспертов, основной целью новых подходов к терапии пациентов, включенных в группу высокого риска, должно быть достижение приемлемого (максимально негативного) уровня МОБ перед алло-ТГСК. Терапия генотерапевтическими клеточными препаратами может быть менее токсичной, чем ХТ, а потребность в последующем проведении алло-ТГСК при этом остается дискутабельной.

Препарат Кимрия (Kymriah®, МНН: тисаген-клеейцел) — единственный зарегистрированный в Российской Федерации лекарственный препарат (РУ ЛП-№(002162)-(РГ-RU)) — представляет собой индивидуализированную иммуноклеточную терапию, так называемую CAR-T-терапию. Кимрия является высокотехнологичным лекарственным средством, а именно генотерапевтическим препаратом для аутологичного применения.

Согласно актуальной версии клинических рекомендаций «Острый лимфобластный лейкоз» [6], рецидив — появление морфологически выявляемых бластных клеток с лейкоз-ассоциированным иммунофенотипом после периода, в течение которого идентифицировать опухолевые клетки цитологическими/иммунологическими методами не представлялось возможным. С появлением высокочувствительных лабораторных технологий стало возможным определять наличие остаточных лейкоэмических клеток у пациента в ремиссии, не выявляемых рутинными морфологическими методами. При нарастании клона опухолевых клеток (МОБ) вероятность морфологически детектируемого рецидива кратно возрастает. По мнению экспертов, следует рассмотреть вопрос о возможном назначении CAR-T-терапии с предварительным лейкоцитаферезом до морфологического выявления опухолевого клона, на основании результатов оценки МОБ — при отрицательной динамике МОБ (в том числе прирост на 1 логарифм).

Лечение генотерапевтическими клеточными препаратами значительно сокращает общую длительность терапии ОЛЛ. Процесс изготовления клеточного препарата может занимать до 5 недель, что требует тщательного отслеживания состояния пациента в этот период. К сожалению, динамика рецидива может нарастать стремительно. По рекомендации экспертов, в отношении первых пациентов, запланированных к инфузии тисагенклеейцела, следует особенно внимательно оценивать динамику состояния больного либо в условиях гематологического стационара в течение всего периода подготовки к инфузии, либо госпитализируя его при появлении минимальных

признаков прогрессии заболевания и ухудшении состояния.

В ходе встречи был обсужден педиатрический пациент — кандидат на клеточную терапию. Согласно консолидированному мнению, это может быть ребенок в возрасте до 18 лет включительно с р/р В-ОЛЛ, без выраженной коморбидности, с возникшим рецидивом после трансплантации либо со вторым или более поздним рецидивом, с негативной динамикой МОБ, измеренной методом проточной мультипараметрической цитофлуориметрии.

В среднесрочной перспективе можно рассчитывать на улучшение результатов лечения впервые диагностированного ОЛЛ при использовании иммунотерапии. CAR-T-клеточная терапия является реальной возможностью улучшить результаты лечения р/р ОЛЛ при ее внедрении в российскую клиническую практику.

1b. Место CAR-T-клеточной терапии и тисагенклеейцела в лечении больных с р/р ОЛЛ в условиях российской клинической практики

По мнению экспертов, применение CAR-T-клеточного препарата тисагенклеейцел в российской клинической практике показано при первой неудаче терапии ОЛЛ у пациентов после алло-ТГСК и второй и последующих — у больных, которые не являются кандидатами на алло-ТГСК. Особое внимание при этом следует уделять селекции пациентов: неудовлетворительный соматический статус и низкий индекс Карновского, а также ECOG-статус, большая опухолевая масса, низкая комплаентность родителей ребенка должны приниматься во внимание как факторы, ограничивающие возможность применения тисагенклеейцела.

Применение препарата тисагенклеейцел возможно в клиниках трансплантационного профиля с опытным штатом и наличием необходимой инфраструктуры, обеспечивающей все этапы технологии, включая аферез, криоконсервирование, введение CAR-T-клеток, и имеющих опыт и возможности оказания интенсивной терапии и реанимационных мероприятий пациентам гематологического профиля, включая купирование нежелательных явлений клеточной терапии. На первом этапе оптимальным представляется вовлечение в процесс клеточной терапии тисагенклеейцелом 5–6 учреждений, которые хорошо коммуницируют друг с другом, для которых ТГСК является рутинной практикой.

Экспертами отмечено, что отбор пациентов на CAR-T-терапию может потребовать создания экспертной комиссии, в которую будут включены профильные специалисты ведущих центров. Было признано, что необходимым условием улучшения качества помощи пациентам с р/р ОЛЛ после инфузии CAR-T-клеточной терапии будет тщательный контроль за ними на протяжении всей жизни.

II. Модель возмещения клеточной терапии в рамках российской системы здравоохранения

Вторая часть Совета экспертов была посвящена обсуждению модели возмещения клеточной терапии в рамках российской системы здравоохранения. Заведующий отделом научного проектирования и контролируемых клинических исследований ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России Д.С. Блинов отметил, что одним из ключевых национальных приоритетов выступает охрана здоровья детей, в том числе страдающих орфанными и тяжелыми хроническими заболеваниями, лечение которых является затратным для бюджетной системы Российской Федерации. Однако было подчеркнуто, что увеличение выживаемости данной группы пациентов является одним из чувствительных факторов роста общей продолжительности жизни в России. В целях обеспечения доступности медицинской помощи для таких детей принимаются различные меры как законодательного, так и организационного характера. Одним из примеров подобной работы является создание в 2021 г. целевого Фонда «Круг добра» для оказания медицинской помощи детям с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, к которым в том числе относится В-ОЛЛ. В процессе дискуссии экспертами единогласно было принято решение рекомендовать внесение тисагенлеклейцела в перечень препаратов, закупаемых Фондом.

Тисагенлеклейцел производится из собственных Т-лимфоцитов больного и назначается пациентам с неблагоприятным прогнозом заболевания по жизненным показаниям. Учитывая аутологичный характер происхождения тисагенлеклейцела и сложный производственный процесс, примерно в 5 % случаев может быть произведен препарат, выходящий за рамки спецификации качества препарата Кимрая (out-of-specification, OOS), чаще всего по причине недостаточного количества клеток в финальном продукте или недостаточной их жизнеспособности. Тем не менее такой препарат, как правило, сохраняет положительный профиль соотношения пользы и риска для пациента, что было неоднократно задокументировано в медицинских публикациях по единичным и групповым случаям терапии данным клеточным продуктом. В странах, где применяется тисагенлеклейцел (страны Европейского союза, Швейцария, США, Канада, Япония и др.), предусмотрена возможность применения препарата OOS. Так, в Европейском союзе на основании правил GMP допускается возможность использования препаратов, выходящих за рамки спецификации качества, исключительно по решению лечащего врача/консилиума центра после оценки рисков, с учетом состояния и согласия пациента, с информированием надзорных органов. Во всех этих странах компания Новартис, соблюдая принятые на себя обязательства перед пациентами, предоставляет препарат OOS бесплатно.

В связи с этим на уровне национального регулятора необходимы выработка и принятие решения, которое позволит применять препараты OOS в тех редких случаях, когда ввиду определенных факторов, зависящих в том числе от качества собранного из крови пациента материала, произведен препарат, выходящий за рамки спецификации, однако для пациента его применение может оказаться единственным шансом на достижение ремиссии. По мнению экспертов, сделать это можно через внесение изменений в Постановление Правительства Российской Федерации от 6 апреля 2021 г. № 545 «О порядке приобретения лекарственных препаратов, медицинских изделий и технических средств реабилитации для конкретного ребенка с тяжелым жизнеугрожающим и хроническим заболеванием, в том числе редким (орфанным) заболеванием, либо для групп таких детей», а именно дополнить Правила приобретения лекарственных препаратов и медицинских изделий для конкретного ребенка с тяжелым жизнеугрожающим и хроническим заболеванием, в том числе редким (орфанным) заболеванием, либо для групп таких детей, пунктом соответствующего содержания.

Таким образом, в результате проведенных дискуссий экспертами выработаны следующие решения:

1. Рекомендовать Министерству здравоохранения Российской Федерации и Фонду «Круг добра», действующим согласно Указу Президента Российской Федерации от 5 января 2021 г. № 16 «О создании Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями», для оказания медицинской помощи детям с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, к которым в том числе относится В-ОЛЛ, внести препарат Кимрая (тисагенлеклейцел) в соответствующий перечень лекарственных препаратов, закупаемых Министерством здравоохранения Российской Федерации или подведомственным ему казенным учреждением для подопечных Фонда в количествах, определяемых наличием реальной потребности.

2. Министерству здравоохранения Российской Федерации совместно с Фондом «Круг добра» предложить внести изменения в Постановление Правительства Российской Федерации от 6 апреля 2021 г. № 545 «О порядке приобретения лекарственных препаратов, медицинских изделий и технических средств реабилитации для конкретного ребенка с тяжелым жизнеугрожающим и хроническим заболеванием, в том числе редким (орфанным) заболеванием, либо для групп таких детей», определяющие безвозмездное получение и применение аутологичных препаратов на основе соматических клеток при несоответствии таких лекарственных препаратов требованиям, установленным при регистрации указанных лекарственных препаратов в части требований к спецификации по качеству, без ввода в гражданский оборот, при условии, что такие препараты необходимы для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Henze G., Stackelberg A., Eckert C. ALL-REZ BFM-The consecutive trials for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Klin Padiatr.* 2013;225 Suppl 1:S73–8. doi: 10.1055/s-0033-1337967.
2. Moricke A., Zimmermann M., Reiter A., Henze G., Schrauder A., Gadner H., Ludwig W.D., Ritter J., Harbott J., Mann G., Klingebiel T., Zintl F., Niemeyer C., Kremens B., Niggli F., Niethammer D., Welte K., Stanulla M., Odenwald E., Riehm H., Schrappe M. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia.* 2010;24(2):265–84. doi: 10.1038/leu.2009.257.
3. Oskarsson T., Soderholl S., Arvidson J., Forestier E., Montgomery S., Bottai M., Lausen B., Carlsen N., Hellebostad M., Lähteenmäki P., Saarinen-Pihkala U.M., Jónsson Ó.G., Heyman M.; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). ALL relapse working group Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. *Haematologica.* 2016;101(1):68–76. doi: 10.3324/haematol.2015.131680.
4. Parker C., Waters R., Leighton C., Hancock J., Sutton R., Moorman A.V., Ancliff P., Morgan M., Masurekar A., Goulden N., Green N., Révész T., Darbyshire P., Love S., Saha V. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomized trial. *Lancet.* 2010;376(9757):2009–17. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62002-8.
5. Ko R.H., Ji L., Barnette P., Bostrom B., Hutchinson R., Raetz E., Seibel N.L., Twist C.J., Eckroth E., Spoto R., Gaynon P.S., Loh M.L. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol.* 2010;28(4):648–54. doi: 10.1200/JCO.2009.22.2950.
6. Клинические рекомендации «Острый лимфобластный лейкоз», ID: 529. [Электронный ресурс]: URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/529?ysclid=lz7apqka7c882238403> (дата обращения 20.05.2024). [Clinical guidelines “Acute lymphoblastic leukemia”, ID: 529. [Electronic resource]: URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/529?ysclid=lz7apqka7c882238403> (appeal date 20.05.2024). (In Russ.)].
7. Клинические рекомендации «Острые лимфобластные лейкозы», ID: 496. [Электронный ресурс]: URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/496_1 (дата обращения 20.05.2024). [Clinical guidelines “Acute lymphoblastic leukemia”, ID: 496. [Electronic resource]: URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/496_1 (appeal date 20.05.2024). (In Russ.)].
8. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J., Rives S., Boyer M., Bittencourt H., Bader P., Verneris M.R., Stefanski H.E., Myers G.D., Qayed M., de Moerloose B., Hiramatsu H., Schlis K., Davis K.L., Martin P.L., Nemecek E.R., Yanik G.A., Peters C., Baruchel A., Boissel N., Mechinaud F., Balduzzi A., Krueger J., June C.H., Levine B.L., Wood P., Taran T., Leung M., Mueller K.T., Zhang Y., Sen K., Lebwohl D., Pulsipher M.A., Grupp S.A. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(5):439–48. doi: 10.1056/nejmoa1709866.
9. Shah B.D., Ghobadi A., Oluwole O.O., Logan A.C., Boissel N., Cassaday R.D., Leguay T., Bishop M.R., Topp M.S., Tzachanis D., O'Dwyer K.M., Arellano M.L., Lin Y., Baer M.R., Schiller G.J., Park J.H., Subklewe M., Abedi M., Minnema M.C., Wierda W.G., DeAngelo D.J., Stiff P., Jeyakumar D., Feng C., Dong J., Shen T., Milletti F., Rossi J.M., Vezan R., Masouleh B.K., Houot R. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet.* 2021;398(10299):491–502. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01222-8.
10. Гаврилина О.А., Галстян Г.М., Щекина А.Е., Котова Е.С., Масчан М.А., Троицкая В.В., Королева Д.А., Звонков Е.Е., Фидарова З.Т., Васильева В.А., Паровичникова Е.Н. Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором взрослых больных В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями. Гематология и трансфузиология. 2022;67(1):8–28. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-8-28. [Gavrilina O.A., Galstyan G.M., Shchekina A.E., Kotova E.S., Maschan M.A., Troitskaya V.V., Koroleva D.A., Zvonkov E.E., Fidarova Z.T., Vasilyeva V.A., Parovichnikova E.N. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in adult patients with B-cell lymphoproliferative diseases. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2022;67(1):8–28. (In Russ.)].
11. June C.H., O'Connor R.S., Kawalekar O.U., Ghassemi S., Milone M.C. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science.* 2018;359(6382):1361–5. doi: 10.1126/science.aar6711.
12. FDA approval brings first gene therapy to the United States [news release] Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration [Electronic resource]: URL: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm574058.htm> (appeal date 20.05.2024).

В связи с заявленным конфликтом интересов М.А. Масчан участия в согласовании резолюции не принимал.