ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Ширяева О.С.[1], Дячук В.А.[1], Акулин И.М.[2], Бигунец В.Д.[1,2]
[1] ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация;
[2] Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация.

Аннотация. *Правовое регулирование генной терапии в Российской Федерации представляет собой многоуровневый подход и выделяет ключевые этапы, необходимые для допуска препаратов к использованию в клинической практике. Осуществлен анализ действующих государственных нормативных правовых актов, регламентирующих порядок и особенности доклинических и клинических исследований, а также процедуры одобрения со стороны регулирующих органов. Рассмотрены нормативные правовые документы, включая Федеральный закон от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», и его влияние на процессы разработки и регистрации генотерапевтических продуктов. Определены проблемные вопросы ответственности за возможный вред, причиненный в результате применения таких препаратов, включая обязательное страхование и уголовную ответственность исследователей. Перспективы развития индивидуально созданных биотехнологических препаратов (персонализированной медицины) в России.*

Ключевые слова: *генная терапия, персонализированная медицина, нормативные правовые акты.*

LEGAL REGULATION OF GENE THERAPY IN THE RUSSIAN FEDERATION

Shiryaeva O.S.[1], Dyachuk V.A.[1], Akulin I.M.[1], Bigunets V.D.[1,2]
[1]Almazov National Medical Research Centre,
St. Petersburg, Russian Federation;
[2] St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation.

Summary. *The legal regulation of gene therapy in the Russian Federation is a multi-level approach and highlights the key stages necessary for the admission of drugs to use in clinical practice. The analysis of the current state regulatory legal acts regulating the procedure and features of preclinical and clinical trials, as well as regulatory approval procedures,*

has been carried out. Regulatory legal documents, including Federal Law No. 61-FZ dated April 12, 2010 «On the Circulation of Medicines», and its impact on the processes of development and registration of gene therapy products are considered. Problematic issues of liability for possible harm caused as a result of the use of such drugs, including compulsory insurance and criminal liability of researchers, have been identified. Prospects for the development of individually created biotechnological preparations (personalized medicine) in Russia.

Key words: *Gene therapy, personalized medicine, normative legal acts.*

Введение. Генетические и редкие заболевания, остаются значительной проблемой для здравоохранения, как в России, так и в мире. Хотя каждое отдельное редкое заболевание встречается не чаще чем у одного человека на 2000 населения, их общее количество затрагивает тысячи людей. Комплексность и разнообразие этих заболеваний создают предпосылки к поиску новых методов лечения, которые могли бы воздействовать непосредственно на причины заболеваний. Именно в этих случаях генная терапия демонстрирует свой потенциал.

Исторически, генная терапия стала активно развиваться в конце XX века и на сегодняшний день охватывает широкий спектр заболеваний. За последние годы успехи в этой области позволили улучшить качество жизни многих людей с ранее неизлечимыми болезнями, требующих сложных и дорогостоящих процедур. Среди заболеваний, на лечение которых нацелена генная терапия, можно выделить врожденные нарушения иммунитета, такие как синдром Вискотта-Олдрича и тяжелый комбинированный иммунодефицит [2]. Также успешно разрабатываются подходы для лечения метаболических нарушений, таких как мукополисахаридоз VII типа [13] и синдром Гурлера [4]. С помощью генной терапии компенсируют функцию в мутантных генах при наследственных заболеваниях, таких как гемоглобинопатии [7], моногенные заболевания: муковисцидоз [7], гемофилия [11], миодистрофия Дюшена [9] и наследственные заболевания сетчатки [5]. С увеличением распространенности онкологических заболеваний растет и потребность в генной терапии, которая применяется для лечения таких состояний, как острый лимфобластный лейкоз [10], меланома [10] и неходжкинская лимфома [10]. Кроме того, генная терапия показывает обнадежива-

ющие результаты в лечении инфекционных патогенов, таких как цитомегаловирус [1], ВИЧ (NCT05143307) и гепатит С [6].

По последним данным [1-15], с учетом большого числа патологий, которые генная терапия способна корректировать, темпы развития и значимость этого направления возрастают, в нормативно-правовых и организационно-методических документах [19,20] на данный момент ожидается их совершенствование и актуализация. Текущее состояние правового регулирования в области генной терапии в Российской Федерации рассмотрены, начиная с постепенных изменений и их влияния на возможности развития генной терапии, с 2014 года.

Принципы генной терапии. Генная терапия, в соответствии с определением Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), представляет собой медицинское вмешательство, основанное на модификации генетического материала живых клеток [3]. Эта область медицины нацелена на исправление нарушенных функций генов, снижение их активности или внесении новых генов, позволяющих организму приобретать недостающие функции.

Генная терапия классифицируется на две основные категории: ex vivo и in vivo. Ex vivo терапия предполагает модификацию клеток пациента вне организма, после чего они возвращаются обратно в измененном виде. Этот подход широко распространен в лечении заболеваний крови и гематологических злокачественных новообразований с использованием гемопоэтических стволовых клеток. Одним из наиболее перспективных методов является генная иммунная терапия CAR-T, когда Т-лимфоциты модифицируются с использованием вирусных векторов, в результате чего они приобретают химерные рецепторы CAR, распознающие опухолевые антигены и способные атаковать злокачественные клетки. Альтернативными методами являются TCR-терапия, при которой модифицируется Т-клеточный рецептор для лучшего распознавания опухолевых антигенов, и TIL-терапия, направленная на использование активированных Т-лимфоцитов, полученных из опухолей.

В свою очередь, генная терапия in vivo подразумевает модификацию клеток непосредственно в организме пациента, что наиболее важно при воздействии на причины наследственных патологий.

В этом случае используются различные методы генной инженерии. Одним из первых и достаточно эффективных методов генной терапии является терапия с использованием вирусных векторов, которые способны эффективно доставлять генотерапевтические агенты в целевые ткани. Однако существуют и альтернативные методы, такие как терапия олигонуклеотидами, включающая антисмысловые олигонуклеотиды и методы РНК-интерференции. Все они могут лишь временно влиять на экспрессию целевых генов. В последние годы [8] активно развивается ген-редактирующая терапия с использованием технологий CRISPR/Cas9, способная вносить стойкие изменения в геном. Однако на сегодняшний день применение этой методики ограничено из-за опасений, связанных с нецелевым встраиванием.

Несмотря на эффективность и перспективы применения генной терапии, необходимо подчеркнуть, что безопасность и эффективность этих методов не являются абсолютными. В некоторых случаях возникают нежелательные реакции, которые могут быть связаны как с вмешательством в генетический материал клеток, так и с системами векторной доставки. Например, среди реакций на вирусные векторы могут появляться гиперчувствительность и воспалительные реакции, что иногда приводит к серьезным последствиям, вплоть до анафилаксии и летального исхода [12].

По этим причинам, необходимо комплексное правовое регулирование использования генной терапии в России, которое должно включать детальное определение нормативно-правового взаимоотношения прав и обязанностей врачей, пациентов, производителей лекарственных средств, а также условия для проведения клинических и доклинических исследований и постмаркетинговый мониторинг безопасности.

Общие принципы регулирования генной терапии. Генная терапия, как одна из наиболее высокотехнологичных медицинских практик, требует строгого контроля и регулирования, поскольку она связана с модификацией генетического материала и потенциальными рисками для здоровья пациентов. В разных странах существуют свои подходы к регулированию генной терапии, и каждое государство назначает соответствующие научные и медицинские организации для контроля данной области.

В Соединенных Штатах Америки вопросами регулирования генной терапии занимается Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA). Оно отвечает за безопасность и эффективность всех новых медицинских препаратов, включая препараты генной терапии, и проводит необходимую экспертизу клинических испытаний [3]. В Европейском Союзе регулирующим органом является Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA), которое также отвечает за оценку научных данных, необходимых для одобрения генных препаратов, и обеспечивает соблюдение стандартов безопасности и эффективности [3]. В Российской Федерации (РФ) вопросы регулирования генной терапии осуществляются Министерством здравоохранения РФ (Минздрав) и Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). Эти органы контролируют обеспечение пациентов безопасными и эффективными методами лечения, а также разрабатывают нормативные акты, регулирующие особенности осуществления генной терапии.

Нормативно-правовые основы генной терапии в Российской Федерации. В РФ основным нормативным актом, регламентирующим оказание медицинской помощи, является Федеральный закон от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [17]. Согласно этому закону, генная терапия относится к специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. Высокотехнологичная помощь направлена на использование новых методов лечения, применяемых на основе научных достижений.

Генная терапия in vivo регулируется Федеральным законом от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [16]. Изменения, внесенные в этот закон в 2014 году интерпретируют генотерапевтический лекарственный препарат, как рекомбинантную нуклеиновую кислоту, которая позволяет регулировать и модифицировать генетический материал, таким образом охватывая все современные методы генной терапии, такие как использование вирусных векторов, РНК-интерференция и технологии CRISPR/Cas9.

Генная терапия ex vivo, ранее регулировалась Федеральным законом от 23 июня 2016 года № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточ-

ных продуктах» [18]. В этом законе биомедицинский клеточный продукт определяется как набор клеток, полученных из организма человека и модифицированных вне тела, с последующим возвращением в организм пациента. Однако с внесенными изменениями 466-ФЗ от 04.08.2023 года, статус генотерапевтического препарата был пересмотрен, и теперь он относится к высокотехнологичным лекарственным препаратам, что существенно изменяет подход к его регулированию.

Таким образом, начиная с 2024 года, и генная терапия in vivo, и ex vivo регулируется Федеральным законом от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Процесс доступа продуктов генной терапии к рынку. Процесс доступа продуктов генной терапии к рынку и их применение в клинической практике строго регламентирован, основываясь также на общем законодательстве, касающемся лекарственных средств.

Первым этапом в процессе допуска к клиническому использованию являются доклинические исследования, выполняемые с соблюдением принципов надлежащей лабораторной практики (GLP), что закреплено в 61-ФЗ [16] и в Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 81 [15]. Основное внимание в рамках доклинических исследований уделяется оценке безопасности и биологической активности препаратов на опытных животных, при этом руководитель исследования несет полную ответственность за безопасность проведённых испытаний для здоровья человека и окружающей среды, это особенно важно в случаях, когда генная терапия проводится с использованием вирусных векторов.

По успешному завершению доклинических испытаний препараты вступают в клинические исследования, состоящие из трех фаз. Первая фаза предоставляет данные о безопасности, позволяет определить дозу, и проводится на небольшой группе здоровых добровольцев или пациентов. На второй фазе препарат тестируется на более крупной выборке пациентов, что позволяет более детально изучить его эффективность и продолжить оценку безопасности. Третья фаза представляет собой масштабные испытания, в которых участвуют сотни или тысячи участников. Здесь сравниваются новые препараты с существующими лечебными методами, а также осу-

ществляется крупномасштабный мониторинг побочных эффектов и общей эффективности.

Регулирование клинических исследований осуществляется тем же законодательством, в частности 7 главой 61-ФЗ [16]. В статье 43 освещены права пациентов на информирование по вопросам применения клинического исследования, ожидаемой эффективности, возможных нежелательных реакциях и действиях в случае их возникновения. Участие в клинических исследованиях является исключительно добровольным и на любом из этапов пациент вправе выйти из эксперимента.

Статьей 44 предусмотрено обязательное страхование жизни и здоровья участников клинических исследований. В случае возникновения вреда здоровью участникам возмещается ущерб в размере от 300 тыс. до 2 млн рублей в зависимости от тяжести причиненного вреда. В случае зафиксированной небрежности со стороны исследователей, например, при невыполнении необходимых предварительных испытаний, возможно их привлечение к уголовной ответственности за халатное отношение.

Лекарственные препараты, предназначенные для проведения доклинических и клинических исследований не нуждаются в государственной регистрации по решению Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 78 «Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» [14]. Процесс регистрации продукции генной терапии начинается только после успешного завершения всех трёх фаз клинических испытаний. Полный отчет, включающий результаты всех тестов и план обеспечения качества, направляется в Росздравнадзор, который принимает решение о принятии препарата для использования.

Однако в случаях, когда биотехнологические лекарственные препараты, создаются индивидуально под конкретного пациента на основе его генетической информации, специальной регистрации не требуют даже после утверждения конкретной технологии в клинических и доклинических исследованиях. Порядок их изготовления и применения устанавливается индивидуально Правительством Российской Федерации. Это открывает огромные возможности для персонализированной медицины, позволяя более гибко подходить

к лечению заболеваний с учетом индивидуальных характеристик пациента.

Таким образом, правовое регулирование в области генной терапии в России отражает строгий подход к обеспечению, как безопасности, так и эффективности новых методов лечения, обеспечивая права пациентов и ответственность исследователей на всех этапах.

Заключение. Правовое регулирование генной терапии в РФ представляет собой комплексный и многоуровневый подход, обеспечивающий безопасность, эффективность и этичность применения методов генной терапии. Все этапы, начиная от доклинических и клинических исследований, до регистрации препаратов, регулируются четкими законодательными нормами, которые охватывают все стадии их разработки и внедрения. Это позволяет гарантировать защиту прав пациентов и минимизировать риски, связанные с возможными нежелательными реакциями. Система обязательного страхования и возможность привлечения исследователей к ответственности за нарушения обеспечивают дополнительный уровень защиты для участников клинических испытаний. Важным аспектом также является возможность индивидуального подхода к терапии, создаваемой на основе генетических данных конкретного пациента, что позволяет развивать персонализированный подход в медицине.

Существующие нормативно-правовое регулирование не всегда «успевает» за быстрым развитием новых технологий и методов лечения, требует постоянной актуализации законодательства. Тем не менее, генная терапия и генотерапевтические продукты в Российской Федерации продолжают совершенствоваться, создают предпосылки для достижения новых результатов в лечении заболеваний и улучшении качества жизни пациентов.

Список литературы:

1. Buthelezi L.A. et al. Antisense Therapy for Infectious Diseases // Cells. 2023. – Vol. 12, № 16. – P.2119.

2. Fox T.A. et al. Gene therapy for primary immunodeficiencies // Br Haematol., 2021. – Vol. 193, № 6. – P. 1044-1059.

3. Halioua-Haubold C.-L. et al. Regulatory Considerations for Gene Therapy Products in the US, EU, and Japan // Yale J Biol Med., 2017. – Vol. 90, № 4. – P. 683-693.

4. Hematopoietic Stem- and Progenitor-Cell Gene Therapy for Hurler Syndrome // New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society, 2021. – Vol.385, № 21. – P.1929-1940.

5. Hu M.L. et al. Gene therapy for inherited retinal diseases: progress and possibilities // Clinical and Experimental Optometry. Taylor & Francis, 2021. – Vol. 104, № 4. – P.444-454.

6. Janssen H.L.A. et al. Treatment of HCV Infection by Targeting MicroRNA // New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society, 2013. – Vol. 368, № 18. – P. 1685-1694.

7. Kirschner J., Cathomen T. Gene Therapy for Monogenic Inherited Disorders // Dtsch Arztebl Int., 2020. – Vol.117, № 51–52. – P.878-885.

8. Klinkovskij A. et al. Advances of Genome Editing with CRISPR/Cas9 in Neurodegeneration: The Right Path towards Therapy // Biomedicines. 2023. Vol. 11, № 12. P. 3333.

9. Mendell J.R. et al. Assessment of Systemic Delivery of rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin in Children With Duchenne Muscular Dystrophy: A Nonrandomized Controlled Trial // JAMA Neurology, 2020. – Vol. 77, № 9. – P.1122-1131.

10. Papaioannou I., Owen J.S., YanezMucoz R.J. Clinical applications of gene therapy for rare diseases: A review // Int J Exp Pathol, 2023. – Vol. 104, № 4. – P.154-176.

11. Pasi K.J. et al. Multiyear Follow-up of AAV5-hFVIII-SQ Gene Therapy for Hemophilia A // New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society, 2020. – Vol. 382, № 1. – P.29-40.

12. Sibbald B. Death but one unintended consequence of gene-therapy trial // CMAJ, 2001. – Vol. 164, № 11. – P. 1612.

13. Watson G.L. et al. Treatment of lysosomal storage disease in MPS VII mice using a recombinant adeno-associated virus // Gene Ther. Nature Publishing Group, 1998. – Vol.5, № 12. – P.1642–1649.

14. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3.11.2016 г. № 78 «Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

15. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 года № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

16. Федеральным законом от 12.04.2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

17. Федеральный закон от 21.11.2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

18. Федеральным законом от 23.06.2016 года № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах».

19. Гарант: справочно-правовая система: НПП «Гарант-Сервис». URL: https://www.garant.ru.

20. Консультант Плюс: справочно-правовая система. URL: https://www.consultant.ru.