

Законодательство в области
генодиагностики и генотерапии в РФ



Стратегия научно-технологического развития РФ, утв. Указом Президента РФ от 01.12.2016 № 642

→ в качестве одного из приоритетов развития РФ определяет "переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в т.ч. за счет рационального применения лекарственных препаратов"

Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019 - 2027 годы, утв. ПП РФ от 22.04.2019 № 479

- Цели → **комплексное решение задач ускоренного развития генетических технологий, в т.ч. технологий генетического редактирования, и создание научно-технологических заделов для медицины**, сельского хозяйства и промышленности, а также совершенствование мер предупреждения чрезвычайных ситуаций биологического характера и контроля в этой области
- В рамках программы предполагается разработка геномных редакторов и систем доставки, что позволит избирательно активировать, модифицировать или выключать гены-мишени, ассоциированные с патологическими процессами и генетическими заболеваниями, создавать лекарственные препараты нового поколения и биомедицинские клеточные продукты

Источники финансирования → средства федерального бюджета на реализацию Гос. программ "Научно-технологическое развитие РФ", "Развитие образования", "Развитие здравоохранения", "Развитие промышленности и повышение ее конкурентоспособности", "Развитие фармацевтической и медицинской промышленности", Гос. программы развития сельского хозяйства и регулирования рынков сельскохоз. продукции, сырья и продовольствия, средства бюджетов субъектов РФ и внебюджетных источников

Программа фундаментальных научных исследований в РФ на долгосрочный период (2021 - 2030 годы), утв. Распоряжением Правительства РФ от 31.12.2020 № 3684-р

Актуальным является **создание отечественных терапевтических гентехнологий**, включая методы генотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных опухолей (генохимиотерапия), а также **технологии генокоррекции наследственной патологии** (прежде всего, дефектов метаболизма) и генотерапевтических конструкций для активной иммунотерапии и иммунокоррекции, **технологий подавления работы поврежденных генов** с помощью антисмысловых олигонуклеотидов, включая короткие интерферирующие РНК, **методов молекулярно-направленной терапии социально значимых заболеваний** с применением моноклональных антител, а также низкомолекулярных ингибиторов и активаторов целевых белков, **генно-инженерных технологий получения, скрининга и продукции рекомбинантных белков**, включая антитела и миниантитела, для терапевтических и диагностических целей

Источники финансирования → Гос. программа "Научно-технологическое развитие РФ" / Гос. программа "Развитие здравоохранения" / Непрограммное направление расходов "обеспечение деятельности отдельных федеральных органов исполнительной власти"

Стратегия развития медицинской науки в РФ на период до 2025, утв. Распоряжением Правительства РФ от 28.12.2012 № 2580-р

Для повышения инвестиционной привлекательности рос. медицинской науки необходимо поддерживать приоритетные направления: "геномика, протеомика и эпигеномика, биоинформатика, системная биология, нанобиотехнологии, клеточные технологии, фармакогенетика, персонализированная медицина"

Концепция предиктивной, превентивной и персонализированной медицины, утв. Приказом Минздрава России от 24.04.2018 № 186

- Определение индивидуального риска развития неинфекционных заболеваний на основе идентификации молекулярно-генетических маркеров и иных биомаркеров является одной из основных задач ПМ. Первоочередной задачей в этом направлении является выявление значимых генетических вариаций, определяющих риски развития неинфекционных заболеваний
- Индивидуально производимые продукты для лечения являются неотъемлемой составляющей ПМ. Наиболее актуальным является разработка и применение таких продуктов на основе собственных клеток пациента в форме аутологичных БМКП, предназначенных для лечения наследственных и онкологических, а также иных заболеваний. С развитием науки и технологий перечень видов персонализированных ЛП будет расширяться. Перспективными являются персонализированные генотерапевтические ЛП

Комплексная программа развития биотехнологий в РФ на период до 2020, утв. Правительством РФ 24.04.2012 № 1853п-П8

Накопленный научно-методический потенциал в сфере клеточной биологии, генетики и молекулярной биологии является основой для разработки современных методов и средств профилактики, диагностики и лечения широкого спектра заболеваний человека, осуществления регенерации поврежденных тканей и органов с помощью клеточной терапии. В ряде зарубежных стран разработаны и проходят КИ новые методы диагностики и лечения ряда тяжелых и социально значимых заболеваний, основанные на применении следующих биомедицинских технологий: терапия стволовыми клетками и клеточными продуктами (лечение аутоиммунных заболеваний, диабета 2-го типа, инфаркта, травм спинного мозга); генетическая диагностика (определение предрасположенности, донозологическое тестирование, подбор лекарственной терапии); генная терапия (лечение иммунодефицитов, муковисцидоза, болезни Гоше, некоторых форм рака и СПИДа). В рамках комплекса мероприятий будут созданы условия для ускоренного развития сектора в РФ в целях занятия устойчивых позиций на перспективных рынках клеточных биомедицинских технологий

Программа фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013 - 2020 годы, утвержденная Распоряжением Правительства РФ от 03.12.2012 № 2237-р

Направление → молекулярная генетика, механизмы реализации генетической информации, биоинженерия → создание технологий генной терапии наследственных заболеваний на основе высокоспецифичных ДНК-связывающих доменов; развитие генно-терапевтических систем терапии онкологических заболеваний; создание на основе малых РНК средств терапии опухолевых и вирусных заболеваний; идентификация кластеров генов, кодирующих новые антибиотики и др.

ФЗ от 21.11.2011 № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в РФ" не регламентирует детально вопросы оказания медицинской помощи, связанной с применением генной терапии. Однако ч.3 ст.34 → ВМП, являющаяся частью специализированной мед. помощи, включает в себя применение новых сложных и (или) уникальных методов лечения, а также ресурсоемких методов лечения с научно доказанной эффективностью, в т.ч. **клеточных технологий**, роботизированной техники, информационных технологий и **методов генной инженерии, разработанных на основе достижений медицинской науки и смежных отраслей науки и техники**

"Наследственность - это программа, а ген - это пропись, рецепт приготовления определенного соединения (белка)"

Ридли Мэтт
Геном: наука, раскрывшая тайну бессмертия гена человека / Пер. с англ. О.Н. Ревы. М.: Эксмо, 2017. С. 24, 26.

ФЗ от 05.07.1996 № 86-ФЗ "О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности"

Генная инженерия → совокупность методов и технологий, в т.ч. технологий получения рекомбинантных рибонуклеиновых и дезоксирибонуклеиновых кислот, по выделению генов из организма, осуществлению манипуляций с генами и введению их в другие организмы

Генно-инженерная деятельность → деятельность, осуществляемая с использованием методов генной инженерии в целях создания генно-инженерно-модифицированных организмов

Генная терапия (генотерапия) → совокупность генно-инженерных (биотехнологических) и медицинских методов, направленных на внесение изменений в генетический аппарат соматических клеток человека в целях лечения заболеваний*

Генодиагностика → совокупность методов по выявлению изменений в структуре генома

* Из определения следует, что законодатель допускает только ненаследуемые модификации генома (см. Правовые основы генной терапии: в поисках баланса интересов (Ксенофонтова Д.С.) ("Lex russica", 2019, № 6).

ФЗ от 12.04.2010 № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств"

Биологические ЛП - ЛП, действующее вещество которых произведено или выделено из биологич. источника и для определения свойств и качества которых необходима комбинация биологических и физико-химических методов. К биологическим ЛП относятся иммунобиологические ЛП, ЛП, полученные из крови, плазмы крови человека и животных (за исключением цельной крови), биотехнологические ЛП, генотерапевтические ЛП

Иммунобиологические ЛП - ЛП, предназначенные для формирования активного или пассивного иммунитета либо диагностики наличия иммунитета или диагностики специфического приобретенного изменения иммунологического ответа на аллергизирующие вещества. К иммунобиологическим ЛП относятся вакцины, анатоксины, токсины, сыворотки, иммуноглобулины и аллергены

Биотехнологические ЛП - ЛП, производство которых осуществляется с использованием биотехнологических процессов и методов (в том числе ДНК-рекомбинантной технологии, технологии контролируемой экспрессии генов, кодирующих биологически активные белки в прокариотах и эукариотах, включая измененные клетки млекопитающих), гибридного метода и метода моноклональных антител

Генотерапевтические ЛП - ЛП, фармацевтическая субстанция которых является рекомбинантной нуклеиновой кислотой или включает в себя рекомбинантную нуклеиновую кислоту, позволяющую осуществлять регулирование, репарацию, замену, добавление или удаление генетической последовательности

Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 "О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения"

Биологический ЛП - ЛП, действующее вещество которого произведено или выделено из биолог. источника и для описания свойств и контроля качества которого необходимо сочетание биологических и физико-химических методов анализа с оценкой производственного процесса и методов его контроля

Иммунологический ЛП (иммунобиологический ЛП)" - ЛП, предназначенный для формирования активного или пассивного иммунитета, или диагностики наличия иммунитета, или диагностики (выработки) специфического приобретенного изменения иммунологического ответа на аллергизирующие вещества

Нет спец. определения, но термин используется, в частности, в описании особенностей составления экспертного отчета о критической оценке аспектов качества ЛП

Генотерапевтический ЛП - это биологический ЛП: содержащий активное вещество, содержащее рекомбинантную нуклеиновую кислоту или состоящее из нее, используемую или вводимую человеку с целью регулирования, восстановления, замены, добавления или удаления генетической последовательности; терапевтический, профилактический или диагностический эффекты которого напрямую обусловлены последовательностью рекомбинантной нуклеиновой кислоты, которую он содержит, или с продуктом генетической экспрессии этой последовательности. Генотерапевтические ЛП не включают в себя вакцины против инфекционных заболеваний

ЛП на основе соматических клеток - это биологический ЛП: содержащий или состоящий из клеток или тканей, которые подвергались существенным манипуляциям т.о., что их биологические характеристики, физиологические функции или структурные свойства, значимые для клинического использования, были изменены; или состоящий из клеток или тканей, которые не предназначены для применения с целью осуществления одних и тех же основных функций у реципиента и донора. Не рассматриваются в качестве существенных манипуляций: разрезание, измельчение, придание формы, центрифугирование, обработка растворами антибиотиков или антисептиков, стерилизация, облучение, разделение клеток, их концентрирование или очистка, фильтрование, лиофилизация, замораживание, криоконсервация, витрификация, в частности, не рассматриваются как существенные манипуляции; применяемый у человека с целью лечения, профилактики или диагностики заболевания посредством фармакологического, иммунологического или метаболического действия входящих в его состав клеток или тканей

ФЗ от 23.06.2016 № 180-ФЗ "О биомедицинских клеточных продуктах"

БМКП - комплекс, состоящий из клеточной линии (клеточных линий) и вспомогательных веществ либо из клеточной линии (клеточных линий) и вспомогательных веществ в сочетании с прошедшими гос. регистрацию ЛП для МП, и (или) фарм. субстанциями, включенными в ГРЛС, и (или) МИ

Аутологичный БМКП - БМКП, содержащий в своем составе клеточную линию (клеточные линии), полученную из био. материала определенного человека, и предназначенный для применения этому же человеку

Аллогенный БМКП - БМКП, содержащий в своем составе клеточную линию (клеточные линии), полученную из биологического материала определенного человека, и предназначенный для применения другим людям

Комбинированный БМКП - БМКП, содержащий в своем составе клеточные линии, полученные из биологического материала нескольких людей, и предназначенный для применения одному из них

* Ненаследуемые модификации генома, а именно редактирование генома in situ (in vivo) → законодательство об обращении ЛС. Ненаследуемые модификации генома, редактирование генома соматических клеток in vitro (ex vivo) с последующей трансплантацией → законодательство о БМКП (см. Правовые основы генной терапии: в поисках баланса интересов (Ксенофонтова Д.С.) ("Lex russica", 2019, № 6).

Стандарты оказания МП (примеры)

- Приказ МЗ РФ от 12.11.2012 № 900н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "ревматология" → порядок организации деятельности кабинета терапии генно-инженерными биологическими препаратами, оказывающего специализированную, в т.ч. высокотехнологичную, медицинскую помощь
- Приказ МЗ РФ от 07.03.2018 № 92н "Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям" → стандарт оснащения процедурной детского ревматологического кабинета для проведения противоревматической терапии, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами (подкожное и внутримышечное введение лекарственных средств)

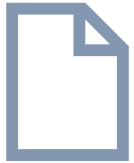
Клинические рекомендации

(примеры, которые упоминают применение генно-инженерных биологических препаратов, генную терапию как возможный или перспективный метод лечения)

- КР "Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q"
- КР "Мукополисахаридоз IV типа у детей"
- КР "Рак щитовидной железы"
- КР "Псориаз"
- КР "Ревматоидный артрит"
- КР "Болезнь Бехчета (ББ)"
- КР "Узелковый полиартериит. Ювенильный полиартериит"
- КР "Гранулематоз Вегенера"
- КР "Неспецифический аортоартериит"
- КР "Болезнь Крона"
- КР "Юношеский артрит с системным началом"
- КР "Ювенильный дерматомиозит"
- КР "Семейная гиперхолестеринемия"
- КР "Системный склероз"

(при этом необходимо перепроверять статус пересмотра КР и использовать поиск по дополнительным ключевым словам)

КЛЮЧЕВЫЕ ВЫВОДЫ



Отсутствие четкой регуляторной структуры



Пробелы и коллизии в регулировании



Отсутствие четкой "дорожной карты" для разработчиков генотерапевтических препаратов и методов генодиагностики

ВОЗМОЖНОСТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРАВОВОГО ПОЛЯ



Сектор применения генетических технологий в РФ находится в стадии становления → в 2020 РЗН выдана первая лицензия на производство БМКП* → В 2021 МЗ РФ выдано первое разрешение на КИ БМКП для восстановления хрящевой ткани коленного сустава**



Разработка системных изменений затруднена в связи с рядом факторов: (i) высокая турбулентность в нормативном поле; (ii) инновационный характер методов генотерапии и генодиагностики



Целесообразно начинать с точечного снятия текущих барьеров, затрудняющих доступ пациентов к необходимой диагностике и терапии, в т.ч. посредством разработки / пересмотра КИ

* См. <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/04/27/13818-v-rossii-vydana-pervaya-litsenziya-na-proizvodstvo-biomeditsinskih-kletocnyh-produktov>.

** См. <https://tass.ru/obschestvo/10895823>.

Спасибо за внимание!



АБ "Трубор"

Email: info@trubor.ru

Website: www.trubor.ru

Данный материал носит информационно-аналитический характер и для практического внедрения требует дальнейших обсуждений с профессиональным сообществом и регуляторами. Дата актуализации: 22.03.2021.