

А.А. МОХОВ¹, д.ю.н., профессор, В.А. МЕРКУЛОВ², д.м.н., профессор, Е.В. МЕЛЬНИКОВА², к.биол.н., П.И. ПОПОВ³, к.биол.н., В.В. ДУДЧЕНКО², к.м.н., К.А. КОШЕЧКИН², к.б.н., А.А. ЧАПЛЕНКО², А.Н. ЯВОРСКИЙ⁴, д.м.н., профессор

¹ Московский государственный юридический университет имени О.Е. Кутафина (МГЮА). Kutafin Moscow State Law University (MSAL)

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения. Scientific center for expert evaluation of medical products

³ Российский университет дружбы народов. Peoples' friendship University of Russia

⁴ Пушчинский государственный естественно-научный институт. Pushchino State Institute of Natural Science

DOI: <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-05-22-26>

Номенклатура генотерапевтических лекарственных препаратов: международный опыт *

Разработка инновационных генотерапевтических лекарственных препаратов для персонализированной терапии становится мегатрендом развития биомедицины и мирового биофармацевтического рынка. В связи с этим актуален вопрос о формировании национальной номенклатуры этих препаратов. В статье сделана попытка обобщить имеющийся международный опыт. Проведенный анализ свидетельствует о целесообразности гармонизации национальной номенклатуры генотерапевтических лекарственных препаратов с системой международных непатентованных наименований, разработанной ВОЗ.

Расшифровка генома человека и применение генетических технологий позволяют выявить гены, ответственные за проявления различных патологических состояний, и вскрыть причины многих тяжелых

Ключевые слова:

генотерапевтические лекарственные препараты, номенклатура, законодательная и нормативно-правовая база, обращение лекарственных препаратов

SUMMARY

Keyword: gene therapy drugs, nomenclature, legislation and regulatory framework, drug circulation.

The development of innovative gene therapy drugs for «personalized» therapy is becoming a megatrend of Biomedicine and the global biopharmaceutical market. Due to the question of the creation of the national nomenclature of these drugs is essential one. The article attempts to summarize the existing international experience in the development of the nomenclature of drug products for gene therapy, as well as to formulate national approaches to the nomenclature of drug products for gene therapy. The analysis shows the feasibility of harmonization of the national nomenclature of gene therapy drugs with the system of international nonproprietary names developed by WHO.

A.A. MOKHOV¹, Dr. of Sci. (Law), Prof., **V.A. MERKULOV²**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., **E.V. MELNIKOVA²**, Cand. of Sci. (Bio.), **P.I. POPOV³**, **V.V. DUDCHENKO²**, Cand. of Sci. (Med.), **K.A. KOSHECHKIN²**, Cand. of Sci. (Bio.), **A.A. CHAPLENKO²**, **A.N. YAVORSKY⁴**, Dr. of Sci. (Med.), Prof.

¹ Kutafin Moscow State Law University (MSAL)

² Scientific center for expert evaluation of medical products

³ Peoples' friendship University of Russia

⁴ Pushchino State Institute of Natural Science

NOMENCLATURE OF GENE-THERAPY DRUGS: INTERNATIONAL EXPERIENCE

и ранее неизлечимых болезней человека. На основе этих знаний активно разрабатываются методы ранней генодиагностики болезней и комплексные им генотерапевтические лекарственные препараты, что открывает эру персонализированной медицины, когда лечение каждого пациента проводится с учетом его генетических особенностей. Соответственно, разработка инновационных генотерапевтических лекарственных препаратов для персонализированной терапии становится мегатрендом развития биомедицины и мирового биофармацевтического рынка. В результате в мире создается новая инновационная отрасль биофармацевтической промышленности под названием «индустрия ДНК», продукция

* Статья подготовлена при финансовой поддержке РФФИ НИР «Правовое регулирование геномных исследований и внедрение их результатов в медицинской практике» (18-29-14063/18).

которой – генно-инженерные лекарственные препараты – уже в ближайшее время изменит парадигму современной медицины.

Все указанные мировые тенденции в полной мере относятся к Российской Федерации, которая является активным участником мирового процесса развития биомедицины, определив развитие генетических технологий в качестве одного из своих национальных приоритетов.

Правовой основой развития этих направлений деятельности является Указ Президента Российской Федерации «О развитии генетических технологий в Российской Федерации» от 28 ноября 2018 г. № 680 и внесение генотерапевтических лекарственных препаратов в число объектов регулирования федеральным законом № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

В соответствии с указом президента формируется Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2027 годы (далее – Программа). Реализация этой Программы может стать ярким примером того, как фундаментальная наука становится не только источником технологических инноваций, но и, что особенно важно, фактором укрепления здоровья нации и экономического роста. Благодаря целенаправленной государственной поддержке Программа открывает перспективу быстрого развития отечественных высокотехнологических биофармацевтических компаний, которые будут обладать долгосрочным потенциалом роста и успешно конкурировать с зарубежными компаниями не только на российском, но и на мировом рынке генотерапевтических лекарственных препаратов. Важным шагом в этом направлении явилась подготовка ведущими учеными нашей страны Рекомендаций по организации производства, оценке качества, проведению доклинических и клинических исследований генотерапевтических лекарственных препаратов [1].

Для того чтобы Программа была реализована и ее основные направления

имели ожидаемый эффект, необходимо своевременно уделять внимание не только вопросам организации и стимулирования собственно научных исследований на определенном направлении, но и организационно-правовым аспектам, учитывающим в системной связи и единстве все элементы жизненного цикла новых биомедицинских технологий и создаваемых на их основе инновационных продуктов (от разработки до внедрения, последующего продвижения и сопровождения медицинского применения продукта).

Одним из элементов системы разработки, государственной регистрации, производства, продвижения и медицинского применения генотерапевтических лекарственных препаратов является формирование национальной номенклатуры и ее гармонизация с международными требованиями. В данной статье сделана попытка обобщить имеющийся в этой сфере международный опыт. Анализ информационных источников позволяет сделать вывод, что разработка генотерапевтических лекарственных препаратов относится к прорывным направлениям мирового инновационного процесса в сфере биомедицины и биофармацевтики.

Так, по состоянию на начало 2019 г. результат поиска по словосочетанию «genetherapy» на сайте *clinicaltrials.gov* содержит сведения о 3 830 клинических исследованиях, в которых приводится ссылка на генную терапию [2].

Актуальность проблемы создания препаратов клеточной и генной терапии и разработки их номенклатуры подтверждается заявлением Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США (FDA), озвученным в январе 2019 г. его полномочным представителем Скоттом Готтлибом и директором Центра биологической оценки и исследований Питером Марксом, о новой стратегии FDA, направленной на развитие безопасных и эффективных методов клеточной и генной терапии [3]. Они

сообщили о значительном увеличении количества препаратов клеточной и генной терапии, как находящихся на ранних стадиях разработки, так и подаваемых на регистрацию в виде заявлений на новый исследуемый лекарственный препарат (IND). Число зарегистрированных препаратов для клеточной и генной терапии будет расти в ближайшие годы, отражая значительный научный прогресс и клинические перспективы инноваций в этой области. FDA планирует к 2020 г. принимать более 200 IND заявлений в год на препараты клеточной и генной терапии, основываясь на том, что общее количество заявлений, находящихся в настоящее время на рассмотрении в Управлении, более 800. К 2025 г. FDA с учетом текущих регистрационных портфелей и клинической успешности этих инновационных продуктов прогнозирует зарегистрировать от 10 до 20 препаратов в год. В связи с этим FDA намечает расширить экспертную группу, занимающуюся оценкой заявлений на регистрацию лекарственных препаратов для клеточной и генной терапии, и дополнительно включить в нее около 50 клинических экспертов, которым будет поручено осуществлять надзор за клиническими исследованиями, процессом разработки и осуществлять экспертизу этих лекарственных препаратов.

FDA констатирует поворотный момент в развитии этих технологий и их применении, аналогичный периоду конца 1990-х гг., когда шла ускоренная разработка препаратов на основе антител и включение моноклональных антител в современные схемы лечения.

В настоящее время лекарственные препараты для генной терапии обладают потенциалом лечения ранее неизлечимых заболеваний и способностью кардинально изменять течение многих тяжелых болезней. Для реализации этого потенциала FDA планирует в 2019 г. разработать новые руководства и осуществить другие изменения в структуре

ТАБЛИЦА 1 Схема наименования веществ для генной терапии на основе плазмид, вирусных векторов и бактерий с использованием двух слов

	Префикс	Инфикс	Суффикс
СЛОВО 1 (генный компонент)	Произвольный для получения благозвучного и отличительного наименования	Для обозначения используемого гена при наличии используются существующие инфиксы для биологических препаратов или аналогичные инфиксы как для белка, который кодируется геном, например: -цима-/cima- цитозин-дезаминаза -ермин-/ermin- фактор роста -кин-/kin- интерлейкин -лим-/lim- иммуномодулятор -лип-/lip- липаза липопротеина человека -мул-/mul- множественный ген -стим-/stim- колониестимулирующий фактор -тима-/tima- тимидинкиназа -тису-/tisu- подавление опухоли	-(гласная буква) ген/ -(г.б.)gene например, -(o)ген/ -(o)gene
СЛОВО 2 (клеточный компонент)	Произвольный для получения благозвучного и отличительного наименования	Для обозначения типа вирусного вектора, например: -адено-/adeno- аденовирус -кана-/cana- вирус оспы канареек -фоли-/foli- вирус оспы кур -ерпа-/erpa- вирус герпеса -ленту-/lenti- лентивирус -морбиллу-/morbilli- парамиксовирус кори -парво-/parvo- аденоассоциированный вирус -ретро-/retro- другой ретровирус -вакци-/vac- вирус вакцины	-век/-vec (нереплицирующийся вирусный вектор) -репвек/ -репвек (реплицирующийся вирусный вектор)
		Для обозначения типа бактериального вектора, например: -лис-/lis- <i>Listeriamonocytogenes</i>	-бак/-bac (бактериальный вектор)
			-плазмид/ -plasmid (плазмидный вектор)

разработки лекарственных средств. Одним из таких изменений будет предоставление ускоренного рассмотрения и одобрения заявлений для лекарственных препаратов усовершенствованной терапии регенеративной медицины (RMAT), дающих значимое терапевтическое преимущество по сравнению с доступными методами лечения серьезных или угрожающих жизни заболеваний или состояний. Также планируется подготовка серии клинических руководств, в том числе документов по разработке лекарственных препаратов для генной терапии наследственных заболеваний крови, таких как гемофилия, и нейродегенеративных заболеваний.

Особое внимание FDA уделено созданию новых руководств по эффективной разработке и применению терапии CAR-T (англ. Chimeric antigen

receptor for T-Cell, пер. «химерный рецептор антигена Т-клеток»), не требующих дорогостоящих новых клинических исследований и предлагающих способы обеспечения безопасности и эффективности новых препаратов с помощью доступных технологий и исследований, а также (в некоторых случаях) с проведением ограниченных клинических исследований для внесения изменений. Вместе с тем FDA отмечает случаи нарушения регуляторных требований и директив разработчиками лекарственных препаратов для генной терапии, создающие проблемы безопасности для пациентов. В связи с этим FDA планирует принять в 2019 г. дополнительные меры для исключения препаратов, которые представляют значительный риск и потенциально могут причинить вред пациенту.

Еще одним новым подходом, предлагаемым FDA, является объединение нескольких спонсоров, включая академических исследователей, которые не могут самостоятельно провести индивидуальное клиническое исследование. Это позволит провести разработку инновационного дизайна исследования, с помощью которого можно провести исследование, следуя общему протоколу, и затем объединять свои клинические данные, чтобы продемонстрировать безопасность и эффективность лекарственного препарата. Препарат, в свою очередь, производится с использованием общего производственного протокола и спецификаций качества для общих клинических целей, но адаптирован для лечения, осуществляемого различными исследователями и учреждениями. Таким образом, у спонсоров появится

возможность получить статистически достоверные данные, позволяющие сформировать заявку на регистрацию нового лекарственного препарата. В руководстве, которое FDA планирует выпустить, будут более четко изложены рекомендуемые процедуры для реализации этого нового подхода.

Новые методы, основанные на применении генов, обладают огромным потенциалом для лечения некоторых трудноизлечимых заболеваний. Одновременно с этим новые возможности создают и новые

потенциальные риски. FDA направляет свои усилия как на уменьшение этих потенциальных рисков, так и на дальнейшее развитие самих инновационных методов лечения.

Для реализации программы внедрения лекарственных препаратов для генной терапии ВОЗ в 2017 г. представила номенклатурные схемы для передовых видов лечения (препараты для генной терапии, препараты для клеточной терапии, препараты для генной терапии на основе клеток и препараты для терапии на основе вирусов) – *Nomenclatures*

chemes for advanced therapies (substances for gene therapies, substances for cell therapies, substances for cell-based gene therapies and virus-based therapies) [4]. В этих схемах ВОЗ предложены следующие правила присваивания наименований препаратам для генной терапии.

Изначально в 2005 г. участники экспертной группы МНН формально утвердили номенклатурную схему препаратов для генной терапии, состоящую из двух слов и позволяющую осуществлять присвоение непатентованных наименований.

ТАБЛИЦА 2 Схема наименования генетически модифицированных препаратов для генной терапии на основе клеток

	Префикс	Инфикс		Суффикс
СЛОВО 1 (генный компонент)	Произвольный для получения благозвучного и отличительного наименования	Для обозначения используемого гена при наличии используются существующие инфиксы для биологических препаратов, например: -цима-/- <i>cima</i> - цитозин-дезаминаза -ермин-/- <i>ermin</i> - фактор роста -кин-/- <i>kin</i> - интерлейкин -лим-/- <i>lim</i> - иммуномодулятор -лип-/- <i>lip</i> - липаза липопотеина человека -мул-/- <i>mul</i> - множественный ген -стим-/- <i>stim</i> - колониестимулирующий фактор -тима-/- <i>tima</i> - тимидинкиназа -тису-/- <i>tisu</i> - подавление опухоли		-(гласная буква) <i>ген</i> / -(г.б.) <i>gene</i> например, -(о) <i>ген</i> / -(о) <i>gene</i>
СЛОВО 2 (векторный компонент)	Произвольный для получения благозвучного и отличительного наименования	Инфикс 1: Обработка ^{а)} Для обозначения, если применимо, вида обработки, которой подвергнуты клетки, с использованием, где это возможно, существующих инфиксов для обработки ^{б)} , например: -фус-/- <i>fus</i> -слияние клеток	Инфикс 2: Тип клеток Для обозначения основного типа клеток ^{с)} с использованием, где это возможно, существующих инфиксов для типов клеток ^{д)}	-цел/- <i>cel</i> (клетка)

^{а)} Хотя для одного МНН могут существовать более одного вида обработки, следует избегать, где это возможно, длинных наименований. – ^{б)} В случае таких видов обработки, как наращивание клеток и активация клеток (цитокинами/лекарственными препаратами и т. п.), инфикс не требуется, и такая информация указывается в описании. – ^{с)} Остаточные клетки, которые не участвуют в предназначенной функции, не указываются. – ^{д)} Инфиксы, отражающие тип/источник клеток [5]:

хондрциты:	-хо(н)-/- <i>co(n)</i> -
клетки первичного канатика:	-кор-/- <i>cor</i> -
дифференцированные стволовые клетки (не входящие в какую-нибудь другую категорию):	-дефитем-/- <i>defitem</i> -
дендритные клетки:	-ден-/- <i>den</i> -
эндотелиальные клетки:	-энд(о)-/- <i>end(o)</i> -
гепатоциты:	-еп(а)-/- <i>ep(a)</i> -

фибробласты:	-фи(б)-/- <i>fi(b)</i> -
инсулоциты:	-исле-/- <i>isle</i> -
кератиноциты:	-кер(а)-/- <i>ker(a)</i> -
лимфоциты/моноциты/антиген-представляющие клетки (лейкоциты):	-лей-/- <i>leu</i> -
мезенхимные стромальные клетки:	-местро-/- <i>mestro</i> -
миобласты:	-мио(б)-/- <i>mio(b)</i> -
клетки яичника:	-ова-/- <i>ova</i> -
клетки плаценты:	-пла(ц)-/- <i>pla(c)</i> -
почечные тубулярные клетки:	-рен-/- <i>ren</i> -
ретикулярные эпителиальные клетки:	-рет-/- <i>ret</i> -
стволовые клетки:	-тем-/- <i>tem</i> -
клетки яичка:	-теси-/- <i>tesi</i> -
опухолевые клетки:	-ту-/- <i>tu</i> -
уротелиальные клетки:	-ур-/- <i>ur</i> -

В 2016 г. была представлена обновленная схема наименования препаратов для генной терапии с использованием векторов на основе последовательностей рекомбинантных нуклеиновых кислот (ДНК-векторов, например, плазмидной ДНК, «оголенной» (депротеинизированной) или комплексной), генетически модифицированных микроорганизмов (бактериальных векторов) или вирусов (репликационно-дефектных, репликационно-компетентных или репликационно-условных (с зависимой от условий репликацией) вирусных векторов) (табл. 1). Эта схема не применяется для генной терапии, основанной на введении генетически модифицированных клеток, хотя для производства этих клеток может использоваться вектор *ex-vivo* или *in-vitro*.

В случае наименования препаратов для генной терапии на основе неплазмидной ДНК второе слово в наименовании не используется.

В 2016 г. участники экспертной группы МНН формально утвердили гармонизированную номенклатурную схему МНН/USAN препаратов для генной терапии на основе клеток, позволяющую осуществлять присвоение непатентованных наименований для таких препаратов. Следует упомянуть, что наименования, которые были присвоены до утверждения данной схемы, могли быть разработаны на основе других правил.

В таблице 2 представлена схема наименования генетически модифицированных препаратов для генной терапии на основе клеток, за исключением минимально модифицированных гемопоэтических элементов и комбинаций веществ, для которых не присваиваются наименования.

Информация об обработке и/или модификации и вид лечения на основе клеток (т.е. аллогенное, аутогенное и ксеногенное) указываются в описании к препарату.

В качестве примеров использования номенклатурных схем в таблице 3 представлен перечень лекарственных препаратов для генной

ТАБЛИЦА 3 Лекарственные препараты для генной терапии, зарегистрированные FDA

Торговое наименование	МНН	Разработчик
IMLYGIC	Talimogenelaherparepvec	BioVex, Inc., подразделение Amgen Inc.
KYMRIAH	Tisagenlecleucel	Novartis Pharmaceuticals Corporation
LUXTURNA	Voretigeneparvovec	Spark Therapeutics Inc.
YESCARTA	Axicabtageneclisoleucel	KitePharma Inc.

терапии, зарегистрированных FDA, с утвержденными торговыми и международными непатентованными наименованиями [6].

Для Российской Федерации, делающей первые шаги в исследуемом направлении, необходим учет изложенного международного опыта и выработанных рекомендаций, что позволит, во-первых, создавать «полноценные» инновационные продукты, имеющие экспертный потенциал, во-вторых, разрабатывать и реализовывать эффективные механизмы контроля в отношении поступающих на национальный рынок из других стран генотерапевтических лекарственных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о целесообразности гармонизации национальной номенклатуры генотерапевтических

лекарственных препаратов со схемой, рекомендованной ВОЗ.

При реализации Указа Президента «О развитии генетических технологий в Российской Федерации» от 28 ноября 2018 г. №680 и Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2027 годы необходимо учитывать эти современные мировые тенденции. Унифицированный подход к выбору наименований генотерапевтических лекарственных препаратов облегчит вывод высокотехнологичной биофармацевтической продукции отечественных производителей на зарубежные рынки, а также упростит научную экспертизу, государственную регистрацию, а также контроль за обращением зарубежных продуктов, осуществляемый российскими регуляторными органами.



ИСТОЧНИКИ

1. Рекомендации по организации производства, оценке качества, проведению доклинических и клинических исследований генотерапевтических лекарственных препаратов. М.: «Лаборатория знаний», 2018, 95 с.
2. <http://clinicaltrials.gov>.
3. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M. D. and Peter Marks, M. D., Ph.D., Director of the Center for Biologics Evaluation and Research on new policies to advance development of safe and effective cell and gene therapies. <https://www.fda.gov/NewsEvents/>

4. Newsroom/PressAnnouncements/ucm629493.htm.
5. Nomenclature schemes for advanced therapies (substances for gene therapies, substances for cell therapies, substances for cell-based gene therapies and virus-based therapies) https://www.who.int/medicines/services/inn/Nomenclature_schemes_advanced_therapies_201707.pdf.
6. Олефир Ю.В. и др. Номенклатура биомедицинских клеточных продуктов. Ремедиум. 2017; 3: 6–11.
7. FDA. Approved Cellular and Gene Therapy Products <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/cellulargenetherapyproducts/approvedproducts/default.htm>.