

<https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-3-69-75>

Изучение доступности генно-терапевтических лекарственных препаратов в Российской Федерации

К.А. Кошечкин¹, к.б.н., Ф.А. Романов², А.А. Мохов³, д.ю.н., профессор, А.Л. Хохлов⁴, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ Московский государственный юридический университет имени О.Е. Кутафина, Москва, Россия

⁴ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Авторами изучена доступность генно-терапевтических лекарственных препаратов в Российской Федерации на основании сведений о разрешении медицинского применения лекарственных средств этой группы. Были использованы данные литературных источников и сведения о лекарственных препаратах, одобренных FDA, EMA и Минздравом России. В целом FDA было зарегистрировано 13 препаратов, или 46% от общего числа одобренных для медицинского применения в мире, 2 из них уже отозваны с рынка, а по 2 проводятся дополнительные клинические исследования. В Европе EMA были одобрены для медицинского применения 16 препаратов (57%), 4 из них уже отозваны. Большинство препаратов сначала проходили одобрение FDA, а затем, в среднем через год, были разрешены на рынке Европы. Всего 4 препарата были одобрены на рынке Европы и на момент запроса данных не получили разрешения от FDA. Лишь 1 препарат, разрешенный в США, не имеет регистрации в Европе. В Российской Федерации разрешены 2 лекарственных препарата – Neovasculgen (2011 г.) и Spinraza (2019 г.). Это 7% от общего числа генно-терапевтических препаратов, присутствующих на мировом рынке. Большая часть препаратов предназначены для лечения орфанных заболеваний и являются высокочувствительными. Этим можно объяснить неравномерность их распределения по регионам.

Ключевые слова: генно-терапевтические препараты, обращение лекарственных средств, лекарственные препараты, генотерапия

Статья подготовлена в рамках Государственного задания Минобрнауки России «Правовое регулирование ускоренного развития генетических технологий: научно-методическое обеспечение» (№730000Ф.99.1.БВ16АА02001) и при финансовой поддержке РФФИ (Проект №18-29-14063).

Study of the availability of gene therapeutic drugs in the Russian Federation

Konstantin A. Koshechkin¹, Cand. Sci. (Biol.), Philip A. Romanov², Alexander A. Mokhov³, Dr. Sci. (Law.), Professor, Alexander L. Khokhlov⁴, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Kutafin Moscow State Law University, Moscow, Russia

⁴ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

The authors studied the availability of gene therapy drugs in the Russian Federation on the basis of information on the permission on the medical use of drugs of this group in the world. Literature data and information about medicines approved by the FDA, EMA and the Ministry of Health of Russia were used. In general, the FDA registered only 13 drugs (46%) of the total approved for medical use in the world, 2 of them have already been withdrawn from the market, and 2 additional clinical trials are underway. In Europe, the EMA has approved 16 drugs for medical use (57%), with 4 of them already withdrawn. Most of the drugs were first approved by the FDA, and then, on average, a year later, were approved in the European market. A total of 4 drugs were approved in the European market and were not approved by the FDA at the time the data was requested. And only 1 drug, approved in the USA, is not registered in Europe. In the Russian Federation, two medicines are allowed, Neovasculgen (2011) and Spinraza (2019). This is only 7% of the total number of gene therapy drugs on the world market. Most of the drugs are intended for the treatment of orphan diseases and are cost expensive. This can explain the unevenness of their distribution across regions.

Keywords: gene therapy drugs; circulation of medicines; gene medications; gene therapy

Supported by the Russian Ministry of Science and Higher Education (Topic: Legal Regulation of Accelerated Development of Genetic Technologies: Research and Methodology Framework; No 730000Ф.99.1.БВ16АА02001).

ВВЕДЕНИЕ

В основе действия генно-терапевтических препаратов лежит принцип влияния на болезнь с помощью генов, переносимых в клетки организма больного. Генный материал может быть привнесен в организм реципиента непосредственно с помощью вирусных векторов или невирусных систем либо в виде предварительно генетически модифицированных (*ex vivo*) клеток (например, донорских стволовых клеток пуповинной крови или аутологичных стволовых клеток костного мозга) [1]. Процедуру генотерапии можно разделить на три основных этапа: получение нужных продуктов посредством генной инженерии (рекомбинантных ДНК и векторов, модифицированных клеток), доставку их в организм реципиента в виде инъекций, аэрозолей или с помощью клеточной трансплантации и, наконец, клинические испытания и собственно лечение (терапия). Генотерапии присущи риски, влияющие на эффективность самого лечения и представляющие угрозу здоровью больного: вирусы-переносчики могут содержать протоонкогены; встраивание внешнего генетического материала в геном реципиента происходит неконтролируемо, из-за чего может быть нарушена экспрессия собственных клеточных протоонкогенов либо супрессоров опухолевого роста; экспрессия трансгенов подавляется провоспалительными цитокинами, такими как $IFN\alpha$ и $IFN\gamma$, чья продукция активируется в ответ на инфекцию; иммунная система реципиента уничтожает либо сами переносчики, либо инфицированные клетки или вырабатывает антитела к ним, что затрудняет повторную трансфекцию; у реципиента еще до проведения терапии в организме могут присутствовать антитела к определенным типам вирусов; введение больших доз переносчиков может оказывать токсическое воздействие на организм реципиента. По мнению многих

авторитетных ученых, работающих в этой области, генотерапия – одно из самых перспективных направлений в современной медицинской науке, ориентированное на лечение многих наследственных и других неизлечимых на сегодняшний день заболеваний (злокачественных опухолей, заболеваний сердечно-сосудистой, кроветворной системы и т.д.) [2–4]. Концепция генной терапии заключается в том, что наиболее радикальным способом борьбы с разного рода заболеваниями, связанными с нарушениями в генетическом материале клеток, должно быть воздействие, направленное непосредственно на исправление или уничтожение самой генетической причины заболевания, а не ее последствий. Исторически генная терапия нацеливалась на лечение наследственных генетических заболеваний, но затем поле ее применения расширилось, и она стала рассматриваться как потенциально универсальный подход к лечению всего спектра болезней, а не только «классических» наследственных заболеваний [5]. В настоящее время проводятся активные исследования и клинические испытания средств генной терапии [6–8]. Среди протоколов генотерапии лидируют такие социально значимые заболевания, как злокачественные новообразования, нейродегенеративные, кардиологические, наследственные болезни, инфекции [9]. Пациентов с некоторыми наследственными дефектами одного гена можно лечить собственными стволовыми клетками костного мозга, которые были сконструированы с помощью вирусного вектора, несущего отсутствующий ген. Пациентов с наследственной ретинопатией и гемофилией В также можно лечить путем местной или системной инъекции вирусных векторов. Существует также ряд подходов к генной терапии рака и инфекционных заболеваний. Современные исследователи [10]

прогнозируют, что в следующие 25 лет будет наблюдаться улучшение показателей безопасности, эффективности таких препаратов, а также внедрение технологий редактирования генов в широкую клиническую практику.

Разработка инновационных генно-терапевтических 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 [11]. На сегодняшний день в мире проводится более 2 800 клинических исследований препаратов для генной терапии, не является исключением и Российская Федерация [12–14]. Обычно они включают небольшое число пациентов. Для большинства препаратов основной сложностью является отсутствие исследований долгосрочной эффективности и безопасности [15]. Целью настоящего исследования является анализ доступности генно-терапевтических лекарственных препаратов в Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

По публикациям в SCHOLAR GOOGLE и PUBMED был собран перечень существующих на данный момент лекарственных препаратов для генотерапии. Для отбора публикаций использованы средства поиска, встроенные в данные электронные поисковые системы, использовались запросы «Gene Therapy Product», «Gene Therapy Medical Product», «Gene Therapy Drug». В SCHOLAR GOOGLE найдено более 2,9 млн публикаций, в PUBMED – более 55 тыс. Были изучены первые 200 по каждому запросу из каждой поисковой системы по критерию наибольшей релевантности. На основе полученного перечня проведен анализ баз данных зарубежных регуляторов Европейского агентства по лекарственным средствам

(European Medicines Agency – EMA)¹ и Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA)^{2,3}, а также реестра лекарственных средств Российской Федерации⁴.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего найдено 27 лекарственных препаратов, применявшихся для лечения людей. Из них 9 предназначены для лечения онкологических заболеваний. Остальные относятся к разным группам, в основном направлены на лечение атрофии, дистрофии, заболеваний сосудов и ишемических проявлений, обусловленных факторами, связанными с генетическими отклонениями от нормы, в т.ч. передаваемыми по наследству. В табл. 1 приведен перечень генно-терапевтических препаратов и их назначения.

Первый одобренный для медицинского применения генно-терапевтический препарат фомивирсен был зарегистрирован в 1998 г. Фомивирсен является средством лечения цитомегаловирусного (ЦМВ) ретинита. ЦМВ – прогрессирующее и хроническое заболевание, поражает до 40% людей со СПИДом и может привести к слепоте [16].

В дальнейшем, с 2005 по 2015 г., регистрировалось в среднем по одному препарату ежегодно. Среди них, например, Гендидин (рекомбинантный аденовирус человека р53), разработанный Shenzhen SiBiono GeneTech Co. Ltd., который был одобрен в 2003 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Китая (CFDA) в качестве первого в своем классе продукта генной терапии для лечения рака головы и шеи.

На коммерческий рынок он вышел в 2004 г. Белок р53, экспрессируемый клетками, трансдуцированными Гендидином, является опухолевым супрессором, который активируется клеточным стрессом и опосредует остановку клеточного цикла и репарацию ДНК или индуцирует апоптоз, старение и/или аутофагию. Опыт 12-летнего применения у более чем 30 000 пациентов и результаты более 30 опубликованных клинических исследований показали, что Гендидин обладает образцовой безопасностью, а в сочетании с химиотерапией и лучевой терапией имеет значительно более высокие показатели ответа, чем только стандартные методы лечения [17]. В этот период в литературе был описан опыт комплексного консервативного лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (ХНИН), ассоциированной с атеросклерозом периферических артерий, с помощью генно-терапевтического средства Неоваскулген (плазмида с геном *vegfl65*), первого из зарегистрированных в России [18].

Европейское агентство по лекарственным средствам рекомендовало препарат Глибера для получения разрешения на продажу в 2012 г. На тот момент агентство рассмотрело только три заявки в отношении препаратов для генной терапии. В отличие от Глибера, рассмотрение первых двух продуктов, Cerepro и Contusogene Ladenovec Gendux/Advexin, предназначенных для лечения онкологических заболеваний, было прекращено [19].

Глибера – это генная терапия дефицита липопротеинлипазы (ЛПЛД), редкого наследственного заболевания, которое может вызвать тяжелый панкреатит. Глибера получила дурную славу как «лекарство за миллион долларов» и оказалась коммерчески неудачным проектом. Высокая стоимость для пациентов, редкость ЛПЛД, высокие затраты

на производство и невозможность получить одобрение в США привели к тому, что компания uniQure отозвала препарат через два года с рынка ЕС. По состоянию на 2018 г. только 31 человек во всем мире когда-либо принимал Глиберу [20, 21].

Начиная с 2015 г. количество ежегодно регистрируемых новых лекарственных препаратов увеличилось до 2–3. Наиболее известным из них стал Нусинерсен, продаваемый как Спинраза, для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА). В декабре 2016 г. он стал первым лекарством, одобренным для лечения этого редкого нервно-мышечного заболевания [22, 23]. Представляет интерес и другой препарат – Axicabtagene ciloleucel, продаваемый под торговой маркой Yescarta. Это средство для лечения крупноклеточной В-клеточной лимфомы, не поддающейся традиционной терапии. Т-клетки берутся у человека с лимфомой и генетически модифицируются для выработки специфического Т-клеточного рецептора. Полученные химерные антигенные рецепторные Т-клетки, или «CAR-Ts», которые реагируют на рак, затем возвращаются человеку для заселения костного мозга. Лечение аксикабтагеном связано с риском синдрома высвобождения цитокинов (СВК) и возможной неврологической токсичностью [24–26]. И наконец, Онасемноген абепарвовек, продаваемый под торговой маркой Zolgensma, для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА), был одобрен для детей младше двух лет в 2019 г. Он используется в виде одноразовой инъекции в вену при последующем приеме кортикостероидов не менее двух месяцев. При его применении возникают общие побочные эффекты, включая рвоту и повышение активности печеночных ферментов. Онасемноген абепарвовек работает, предоставляя новую копию гена, который производит человеческий белок SMN [7,

¹ Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

² Available at: <https://labels.fda.gov/getProprietaryName.cfm>.

³ Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>.

⁴ Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.

ТАБЛИЦА 1. Перечень генно-терапевтических препаратов		
Международное непатентованное наименование англ. (рус.)	Торговое наименование	Назначение генно-терапевтического препарата
Fomivirsen (Фомивирсен)	Vitravene	Лечение цитомегаловируса
Gendicine (Гендигин)	Gendicine	Плоскоклеточный рак головы и шеи
Oncorine (Онкорин)	Oncorine	Поздняя стадия рефрактерного рака носоглотки
Mx-dnG1	Rexin-G	Саркома мягких тканей и остеосаркома
Sipuleucel-T (Sipuleucel-T)	Provenge	Рак простаты
Neovasculgen (Неоваскулген)	Neovasculgen	Заболевание периферических сосудов и ишемия конечностей
Laviv (Лавив)	Azficel-T	Сильные морщины носогубной складки у взрослых
Alipogene tiparvovos (Алипоген типарвовек)	Glybera	Дефицит липопротеинлипазы
Mipomersen (Мипомерсен)	Kynamro	Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия
Talimogene laherparepvec (Талимоген лахерпарепвек)	IMLYGIC	Меланома
Фракция аутологических клеток, обогащенная CD34+, которая содержит клетки CD34+, трансдуцированные ретровирусным вектором, который кодирует последовательность кДНК ADA человека	Strimvelis	Тяжелый комбинированный иммунодефицит
Аллогенные Т-клетки, генетически модифицированные ретровирусным вектором, кодирующим усеченную форму рецептора человеческого фактора роста нервов с низким сродством (Δ LNGFR) и тимидинкиназы вируса простого герпеса I (HSV-TK Mut ²)	Zalmoxis	Дополнительное лечение лейкемии и лимфомы
Nusinersen (Нусинерсен)	Spinraza	Спинальная мышечная атрофия
Eteplirsen (Этеплирсен)	Exondys 51	Мышечная дистрофия Дюшенна
Axicabtagene ciloleucel (Axicabtagene ciloleucel)	Yescarta	Большая В-клеточная лимфома
Tisagenlecleucel	Kymriah	В-клеточный острый лимфобластный лейкоз
Voretigene neparvovos (Воретиген непарвовек)	Luxturna	Наследственная форма дистрофии сетчатки
Patisiran (Патисиран)	Onpattro	Наследственный транстретин амилоидоз
Inotersen (Инотерсен)	Tegsedi	Наследственный транстретин амилоидоз
Аутологичные клетки CD34+, кодирующие ген β A-T87Q-глобина	Zynteglo	Бета-талассемия
Verperminogene Perplasmid (Беперминоген Перплазмид)	Collatogene	Критическая ишемия конечностей
Onasemnogene Aeparvovos (Онасемноген Абепарвовек)	Zolgensma	Спинальная мышечная атрофия
Volanesorsen (Воланесорсен)	Waylivra	Синдром семейной хиломикронемии
Invossa	Invossa	Остеоартроз коленного сустава средней степени тяжести
-	Ангиостимулин	Ишемическая болезнь сердца
-	Корвиан	Ишемическая болезнь сердца
-	АнтионкоРАН-М	Рак головы и шеи, рак шейки матки и рак прямой кишки

27]. Онасемноген абепарвовек был одобрен для медицинского применения в США в 2019 г., в Японии и Европейском союзе – в 2020 г.

В табл. 2 представлены данные о регистрации генно-терапевтических препаратов в разбивке по регионам, получения

разрешения на медицинское применение, а также с указанием даты регистрации и даты первой регистрации в мире.

В целом FDA было зарегистрировано 13 препаратов (46% от общего числа одобренных для медицинского применения в мире), 2 из них

уже отозваны с рынка, по 2 проводятся дополнительные клинические исследования. В Европе EMA были одобрены для медицинского применения 16 препаратов (57%), при этом 4 из них уже отозваны. Большинство препаратов сначала проходили одобрение FDA,

ТАБЛИЦА 2. Сведения о датах получения разрешений на медицинское применение генно-терапевтических препаратов

Торговое наименование	Российская Федерация	FDA	EMA	Другой регион	Дата первой регистрации
Vitravene		1998 Отозван	1999 Отозван		1998
Gendicine				2004 Китай	2004
Oncorine				2006 Китай	2006
Rexin-G				2007 Филиппины	2007
PROVENGE		2010 Отозван	2013 Отозван		2010
Neovasculgen	2011				2011
Azficel-T		2011			2011
Glybera			2012 Отозван		2012
Купамро	Исследования	2013	Отказ		2013
IMLYGIC	Исследования	2015	2015		2015
Strimvelis			2016		2016
Zalmoxis			2016 Отозван		2016
Spinraza	2019	2016	2017		2016
Exondys 51	Исследования	2016	2016		2016
Yescarta		2017	2018		2017
Кумриah		2017	2018		2017
Luxturna		2017	2018		2017
Onpattro		2018	2018		2018
Tegsedi		2018	2018		2018
Zynteglo			2019		2019
Collategene		КИ		2019 Япония	2019
Zolgensma		2019	2020		2019
Waylivra		Отказ	2019		2019
Invossa		КИ			нет
Ангиостимулин	Применяется без регистрации				нет
Корвиан	Исследования				нет
АнтионкоРАН-М	Исследования				нет

а затем, в среднем через год, были разрешены на рынке Европы. Всего 4 препарата были одобрены на рынке Европы и не получили на момент запроса данных разрешения от FDA. И всего 1 препарат, разрешенный в США, не имеет регистрации в Европе. В 2020 г. инвестиции в синтетическую биологию достигли нового рекорда – почти 8 млрд долл. [28]. Таким образом, можно прогнозировать рост интереса к инновационным лекарственным препаратам.

В Российской Федерации разрешены лишь 2 препарата – Neovasculgen (2011 г.) и Spinraza (2019 г.). Это всего 7% от общего числа генно-терапевтических продуктов, присутствующих на мировом рынке. Однако отсутствие разрешения на медицинское применение полностью не исключает возможности применения большинства генно-терапевтических препаратов. Поскольку данные лекарственные средства являются в основном дорогостоящими, направленными на лечение орфанных заболеваний, их применение на территории страны может осуществляться без прохождения процедуры государственной регистрации. Препарат может быть ввезен для лечения конкретного пациента на основании заключения консилиума врачей федерального учреждения или учреждения Российской академии наук, в котором оказывается медицинская помощь данному пациенту, а также решения врачебной комиссии медицинской организации, в которой наблюдается пациент. В обоих документах должно быть написано, что препарат назначен по жизненным показаниям конкретному пациенту, в связи с чем его необходимо ввезти из-за границы [29]. При таком пути доставки препарата пациенту из жизненного цикла лекарственного средства выпадают стадии, предусматривающие экспертную оценку эффективности, безопасности и качества, что, в свою очередь, может создавать дополнительные риски для больного.

Для обеспечения надлежащего доступа к современным лекарственным препаратам в Российской Федерации запланирован и реализуется комплекс мероприятий. 26 ноября 2020 г. в составе Министерства здравоохранения РФ был создан Федеральный центр планирования и организации лекарственного обеспечения граждан. Выполняя функции государственного заказчика, учреждение займется реализацией мероприятий, предусмотренных указами президента РФ, постановлениями и распоряжениями Правительства РФ: размещением государственных заказов и заключением контрактов, а также организацией и проведением закупок лекарственных препаратов за счет средств федерального бюджета, в частности для лечения пациентов с орфанными заболеваниями [30]. Также Указом Президента РФ от 5 января 2021 г. создан Фонд поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими, в т.ч. редкими (орфанными), заболеваниями – «Круг добра». В задачи фонда входит финансирование помощи детям с привлечением бюджетных и внебюджетных средств, в т.ч. оплата дорогостоящих лекарственных препаратов. В частности, 26 февраля 2021 г. фонд уже провел первые закупки препаратов для экстренного применения у пациентов со спинальной мышечной атрофией (СМА) [31]. Российская биотехнологическая компания Biocad завершила разработку оригинального генно-терапевтического препарата ANB-4 для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА). В 2021 г. планируется переход к клиническим исследованиям. У больных СМА из-за мутаций в гене SMN1 отсутствует белок SMN, что приводит к гибели моторных нейронов. С помощью вирусного вектора вводятся ген SMN1 в клетки, где раньше он был поврежден, тем самым спасая клетки от гибели на многие годы и предотвращая развитие СМА [32,

33]. Компания «Генериум» проводит клинические испытания препаратов для лечения наследственного ангионевротического отека и мукополисахаридоза II типа [34].

Ведется активная работа по сокращению сроков регистрационных процедур. Временные послабления для производителей были введены в 2020 г. и распространялись на препараты от COVID-19 [35]. При этом большую роль играет применение информационных технологий, в частности проведение регистрационных процедур в электронной форме [36, 37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство генно-терапевтических препаратов предназначены для лечения орфанных заболеваний и являются высокочастотными. Например, стоимость Zolgensma составляет 2,1 млн евро. Этим можно объяснить неравномерность их распределения по регионам. Фармацевтическим компаниям для компенсации затрат на исследования требуются высокодоходные рынки сбыта. В России начата активная работа по повышению доступности генно-терапевтических препаратов. Для достижения этой цели предстоит решить комплекс организационных, финансовых и правовых вопросов.

Безусловно, генно-терапевтические препараты являются прорывной терапией, однако об их массовом применении в России говорить пока рано. В мировой практике количество выпускаемых доз ограничивается сотнями, а в некоторых случаях и единицами. Столь незначительный объем продаж приводит к созданию ценовых ограничений для потребителей. В перспективе генно-терапевтические препараты могли бы получить применение при лечении распространенных неинфекционных заболеваний, имеющих генетические факторы риска. Именно это направление требует повышенного внимания со стороны заинтересованных участников и государства.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Misra S. Human gene therapy: a brief overview of the genetic revolution. *J Assoc Physicians India*. India; 2013;61(2):127–133.
- Axelsen T.M., Woldbye D.P.D. Gene therapy for Parkinson's disease, an update. *Journal of Parkinson's Disease*. 2018;8(2):195–215.
- Choong C.J., Baba K., Mochizuki H. Gene therapy for neurological disorders. *Expert Opin Biol Ther*. Taylor and Francis Ltd; 2016;16(2):143–159.
- Chamberlain J.R., Chamberlain J.S. Progress toward Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. *Molecular Therapy. American Society of Gene and Cell Therapy*. 2017;25(5):1125–1131.
- Wirth T., Parker N., Ylä-Herttuala S. History of gene therapy. *Gene*. 2013;525(2):162–169.
- Ginn S.L. et al. Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update. *Journal of Gene Medicine*. 2018;20(5).
- Al-Zaidy S.A., Mendell J.R. From Clinical Trials to Clinical Practice: Practical Considerations for Gene Replacement Therapy in SMA Type 1. *Pediatric Neurology*. 2019;100:3–11.
- Peyvandi F., Garagiola I. Clinical advances in gene therapy updates on clinical trials of gene therapy in haemophilia. *Haemophilia*. 2019;25(5):738–746.
- Anguela X.M., High K.A. Entering the modern era of gene therapy. *Annual Review of Medicine*. 2019;70:273–288.
- Collins M., Thrasher A. Gene therapy: Progress and predictions. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2015;282(1821).
- Мохов А.А., Меркулов В.А., Мельникова Е.В., Попов П.И., Дудченко В.В., Кошечкин К.А. и др. Номенклатура генотерапевтических лекарственных препаратов: международный опыт. *Ремедиум*. 2019;(5):22–26. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-5-22-26>.
- В России испытают на пациентах препарат с геном-убийцей рака [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://old.sk.ru/news/b/press/archive/2021/04/12/v-rossii-ispytayut-na-pacientah-preparat-s-genomubiyseyu-rika.aspx> (accessed: 24.04.2021).
- «Биокад» готовит доклинические испытания генотерапевтического препарата от СМА – журнал *Vademecum* [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://vademec.ru/news/2021/03/16/biokad-zavershil-razrabotku-otechestvennogo-preparata-ot-sma-/> (accessed: 24.04.2021).
- Разработан препарат для персонализированной генной терапии на основе клеток крови пациента [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://www.rscf.ru/news/release/razrabotan-preparat-dlya-personifitsirovannoy-gennoy-terapii-na-osnove-kletok-krovi-patsienta-/](https://www.rscf.ru/news/release/razrabotan-preparat-dlya-personifitsirovannoy-gennoy-terapii-na-osnove-kletok-krovi-patsienta/) (accessed: 24.04.2021).
- Мельникова Е.В. et al. Мировой опыт регистрации и применения препаратов для генной терапии в клинической практике. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(1-2):58–68.
- Highleyman L. Fomivirsen. *BETA: bulletin of experimental treatments for AIDS: a publication of the San Francisco AIDS Foundation*. United States; 1998:29–31.
- Zhang W.W. et al. The First Approved Gene Therapy Product for Cancer Ad-p53 (Gendicine): 12 Years in the Clinic. *Hum Gene Ther*. 2018;29(2):160–179.
- Chervyakov Y.V. et al. Five-year results of treating patients with chronic lower limb ischaemia by means of gene engineering. *Angiol Sosud Khir*. 2016;22(4):38–44.
- Watanabe N. et al. Re-examination of regulatory opinions in Europe: possible contribution for the approval of the first gene therapy product Glybera. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2015;2:14066.
- The million-dollar drug CBC News [Electronic resource]. Available at: <https://newsinteractives.cbc.ca/longform/glybera> (accessed: 04.11.2020).
- Goodbye Glybera! The World's First Gene Therapy will be Withdrawn [Electronic resource]. Available at: <https://www.labiotech.eu/medical/uniquire-glybera-marketing-withdrawn/> (accessed: 04.11.2020).
- Pacione M. et al. Perspectives on Spinraza (Nusinersen) Treatment Study: Views of Individuals and Parents of Children Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6(1):119–131.
- Mercuri E. et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378(7):625–635.
- Brudno J.N., Kochenderfer J.N. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Reviews*. 2019;34:45–55.
- Neelapu S.S. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. *Hematol Oncol*. 2019;37(S1):48–52.
- Vormittag P. et al. A guide to manufacturing CAR T cell therapies. *Current Opinion in Biotechnology*. 2018;53:164–181.
- Hoy S.M. Onasemnogene Apeparovvec: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(11):1255–1262.
- Synthetic Biology Investment Reached a New Record of Nearly \$8 Billion in 2020 – What Does This Mean For 2021? – SynBioBeta [Electronic resource]. Available at: <https://synbiobeta.com/synthetic-biology-investment-set-a-nearly-8-billion-record-in-2020-what-does-this-mean-for-2021> (accessed: 10.04.2021).
- Как получить незарегистрированные лекарства – Про Паллиатив [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://pro-palliativ.ru/blog/kak-poluchit-nezaregistririvannyye-lekarstva/> (accessed: 04.11.2020).
- В России создадут Федеральный центр планирования и организации лекарственного обеспечения граждан [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/11/03/15337-v-rossii-sozdatut-federalnyy-tsentr-planirovaniya-i-organizatsii-lekarstvennogo-obespecheniya-grazhdan> (accessed: 10.04.2021).
- «Круг добра» закупил первые препараты для пациентов со СМА. Российская Фармацевтика [Электронный ресурс]. <https://pharmapactice.ru/174070> (accessed: 10.04.2021).
- Biocad завершила раннюю разработку первого российского лекарства от СМА [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.forbes.ru/newsroom/tehnologii/423479-biocad-zavershila-rannuyu-razrabotku-pervogo-rossiyskogo-lekarstva-ot> (accessed: 10.04.2021).
- Отечественный препарат от СМА готов к доклиническим испытаниям – журнал *Vademecum* [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://vademec.ru/news/2020/02/29/rossiyskaya-kompaniya-razrabatyvaet-preparat-ot-spinalnoy-myshechnoy-atrofii/> (accessed: 24.04.2021).
- «Генериум» начал КИ орфанного препарата с объемом рынка свыше 2 млрд – журнал *Vademecum* [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://vademec.ru/news/2019/12/04/generium-nachal-ki-orfannogo-preparata-s-obemom-rynka-svyshe-2-mlrd/> (accessed: 24.04.2021).
- Рынок получил шанс на медикаментозное ускорение: Общество: Газета РБК [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.rbc.ru/newspaper/2021/03/16/6049c9d39a79478f448481c9> (accessed: 10.04.2021).
- Олефир Ю.В., Меркулов В.А., Кошечкин К.А. Переход к электронной регистрации лекарственных средств для единого фармацевтического рынка евразийского экономического союзу. *Ремедиум*. 2017;(6):42–46. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2017-6-42-46>.
- Кошечкин К.А., Рычихина Е.М., Олефир Ю.В. Цифровые системы для формирования электронного досье. *Ремедиум*. 2018;(10):37–41. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2018-10-37-41>.