

УДК 347(477):616-08

DOI <https://doi.org/10.32782/pdu.2024.3.20>**Духневич А. В.,**доктор юридичних наук, професор,  
завідувач-професор кафедри  
цивільно-правових дисциплін

Волинського національного університету імені Лесі Українки

## ЗАКОНОДАВЧЕ РЕГУЛЮВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПЕРЕДОВОЇ ТЕРАПІЇ В США ТА ЄС

Лікарські засоби передової терапії (ЛЗПТ) представляють нову еру в медицині, відкриваючи можливості для лікування генетичних, онкологічних та рідкісних захворювань. Вони включають генно- та соматоклітинну терапію, а також тканино-інженерні продукти, що потребують спеціального підходу до їх регулювання. У США та Європейському Союзі (ЄС) розроблено комплексні механізми контролю, спрямовані на забезпечення ефективності, безпеки та прискореного доступу пацієнтів до інноваційних методів лікування. В США за регулювання ЛЗПТ відповідає Управління з контролю за продуктами і ліками (FDA), зокрема його Центр біологічних препаратів та досліджень (CBER). Законодавство передбачає спеціальні програми прискореного розгляду, такі як *Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT)*, які сприяють швидкому схваленню перспективних терапій. В той час як в ЄС контроль здійснюється відповідно до Регламенту (ЄС) № 1394/2007, а основний процес оцінки координується Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) через Комітет з передових методів терапії (CAT).

Попри спільну мету – сприяти розробці та впровадженню лікарських засобів передової терапії – підходи ЄС і США мають суттєві відмінності. Європейська система зосереджена на централізованому регулюванні та єдиному механізмі схвалення нормативної бази і прагне до адаптації в національне законодавство з метою однакового регулювання та цим самим уникнення прогалів у даній сфері. Тоді як у США діє більше гнучких механізмів, зокрема розширені можливості для клінічних випробувань. Аналіз цих підходів дозволяє визначити переваги та недоліки кожної системи, що є важливим для гармонізації глобальних стандартів у сфері передової терапії.

Відповідно національні регуляторні режими, хоча вони мають спільні нормативні рамки, виявляють значні відмінності щодо підходу до регулювання сфери застосування лікарських засобів передової терапії. Ця різноманітність вказує на те, що правове регулювання може вдаватися до різних способів, щоб забезпечити зв'язок із технологією, що регулюється. Пропонується, щоб для покращення «регуляторного зв'язку» держави мали розглянути можливість запозичення нормативних документів з інших систем, що охоплюють як загальні, так і спеціальні інструменти регулювання створення та обігу лікарських засобів передової терапії.

**Ключові слова:** лікарські засоби передової терапії, генетична терапія, передова терапія, передові методи лікування, регенеративна медицина, законодавство та юриспруденція, світовий досвід.

**Постановка проблеми.** Лікарські засоби передової терапії (ЛЗПТ) є швидкозростаючою галуззю інноваційних методів лікування. Європейський Союз (ЄС) та Сполучені Штати (США) сприяють їх розвитку. Для обох регіонів ЛЗПТ підпадають під нормативну базу біопрепаратів, що визначає правову основу для їх розробки. Класифікація передових методів лікування

відрізняється в різних регіонах, тоді як в ЄС існує чотири основні групи, а саме: генна терапія, терапія соматичними клітинами, тканино-інженерна терапія та комбінована передова терапія; у США класифікація охоплює дві основні групи продуктів, тобто генну терапію та клітинну терапію. Критерії включення, які визначають генну терапію, еквівалентні в обох регіонах,

а критерії виключення безпосередньо пов'язані з показаннями до застосування препарату. У ЄС існує чітка диференціація між продуктами на клітинній та тканинній основі щодо їх класифікації як передових методів лікування або охоплення іншими законодавчими рамками, тоді як у США існує більш широка класифікація щодо того, чи можна відносити ці продукти до категорії біологічних препаратів. Як в ЄС, так і в США, щоб класифікувати продукт на основі клітин або тканин як передову терапію, необхідно переконатися, що обробка клітин передбачає маніпуляцію, яка змінює їх біологічні характеристики. Нормативна термінологія, яка використовується для визначення ЛЗПТ та їх класифікації, виявляє деякі відмінності в ЄС та США.

**Мета** – розглянути законодавчу базу в ЄС та США для ЛЗПТ, а також критерії, яким необхідно відповідати для визначення продукту як такого. Автор досліджує подібності та відмінності, які існують між обома регіонами, з метою виявлення тих нюансів, які можуть вплинути на розробку ЛЗПТ. До 31 грудня 2018 року було проведено конкретний пошук офіційних нормативних документів щодо лікарських засобів для використання людиною з особливим акцентом на ЛЗПТ, таких як законодавство, керівні принципи, презентації та звіти, на веб-сайтах компетентних органів Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) та Управління з контролю за продуктами та ліками (FDA).

**Виклад основного матеріалу.** Лікарські засоби передової терапії (ЛЗПТ) складаються з категорії інноваційних і складних біологічних продуктів, які в більшості випадків потребують масштабних та складних клінічних розробок. Ця складність спостерігається з моменту появи ідеї передачі генетичного матеріалу для лікування генетичного захворювання, що була започаткована ще кілька десятиліть тому. Перший продукт ЛЗПТ, схвалений у Європейському Союзі, з'явився у 2009 році призначений для лікування дефектів хряща [5]. У Сполучених Штатах перший схвалений ЛЗПТ вийшов через 1 рік, соматичною клітинною терапією для лікування деяких видів

раку передміхурової залози (U.S. Food and Drug Administration, 2019a). Перша дозволена генна терапія була запроваджена в 2012 році [3].

Затримка між теоретичною концепцією ЛЗПТ і першими клінічними випробуваннями, які призводять до схвалення нового лікування, може бути пов'язана з численними проблемами, що виникають у природі ЛЗПТ, включаючи не лише наукові та технічні проблеми, а й регуляторні [13]. Першим кроком в їх розробці є визначення товару, а отже, і його класифікація. Як в ЄС, так і в США існує широка законодавча база, починаючи від лікарських засобів, що складаються з хімічних речовин, і закінчуючи біологічними речовинами. У цьому сенсі класифікація потенційного біологічного препарату часто не така тривіальна, і в деяких випадках може бути важко розгледіти межу між різними біологічними категоріями. Правильна класифікація продукту на ранній стадії розробки є критичним моментом, оскільки вона визначить нормативно-правову базу, а крім того європейські та американські рекомендації, яких слід дотримуватися протягом усього плану розвитку продукту в кожному регіоні.

Лікарські засоби для використання людиною в ЄС регулюються Директивою 2001/83/ЄС та Регламентом 726/2004/ЄС. Біологічні продукти включають багато різноманітних типів, включаючи імунологічні лікарські засоби (тобто вакцини, токсини, сироватки та алергени), лікарські засоби, отримані з крові людини та плазми людини (тобто альбумін, фактори згортання крові та імуноглобулін людського походження), продукти біотехнології, такі як антитіла, та ЛЗПТ, які є предметом розгляду даної статті [7]. ЛЗПТ складаються з продуктів, які містять рекомбінантні нуклеїнові кислоти або інженерні клітини та/або тканини. Ці продукти поділяються на чотири категорії: лікарські засоби соматичної клітинної терапії (SCTMP), тканино-інженерні продукти (TEP), лікарські засоби генної терапії (GTMP) та комбіновані АТМР (ЛЗПТ). Останні складаються з однієї з перших трьох категорій у поєднанні з одним або декількома медичними виробами як невід'ємною частиною продукту [9]. У ЄС

існує чітка диференціація між продуктами на основі клітин, які розглядаються як передові методи лікування, та клітинною терапією, яка підпадає під інші законодавчі рамки, такі як система крові або закони про трансплантацію, де ці клітини не вважаються лікарським засобом [10]. Класифікація ЛЗПТ як біологічного лікарського засобу визначить більш широку нормативно-правову базу, за допомогою якої встановлюються вимоги до розробки та заявки на отримання дозволу на продаж. Їх слід розглядати разом із спеціальними рамками для ЛЗПТ, Регламентом 1394/2007/ЄС, який набув чинності 30 грудня 2008 року. Цей регламент встановлює загальні рамки щодо ЛЗПТ для тих продуктів, які призначені для розміщення на ринку держав-членів ЄС. Крім того, Директива 2009/120/ЄС оновила визначення та детальні науково-технічні вимоги до передових методів лікування. Діяльність пов'язана з ЛЗПТ регулюється не лише рекомендаціями щодо лікарських засобів, але й медичних виробів. 25 травня 2017 року набули чинності два нових регламенти щодо медичних виробів [11].

Для розробки передових методів лікування в ЄС заявки на клінічні випробування подаються індивідуально до національних компетентних органів, де буде проводитися дослідження. Однак для отримання дозволу на продаж усі ЛЗПТ оцінюються за допомогою централізованої процедури, що гарантує їм єдину оцінку та дозвіл, що застосовуються в ЄС. Існує два комітети, відповідальні за наукову оцінку для затвердження продукції: Комітет передових методів лікування (СМТ) та Комітет з лікарських засобів для використання людиною (СНМР) (Європейське агентство з лікарських засобів, 2018а). СМТ – це комітет ЕМА, який відповідає за класифікацію; оцінка якості, безпеки та ефективності ЛЗПТ. Основним обов'язком цього комітету є підготовка проекту висновку щодо кожної заявки на ЛЗПТ, що подається до ЕМА, з метою підтримки остаточного рішення СНМР. Цей дозвіл на маркетинг за допомогою централізованої процедури може бути наданий трьома способами: стандартний дозвіл на маркетинг, умовний дозвіл на маркетинг (коли інно-

ваційний лікарський засіб задовольняє незадоволену медичну потребу, але при цьому демонструється позитивний баланс користі та ризику за достатніми клінічними даними) та дозвіл на маркетинг за виняткових обставин у тих екстремальних ситуаціях, коли захворювання є рідкісним або клінічну кінцеву точку важко виміряти [1]. З іншого боку, регулюючим органом, відповідальним за медичні вироби, є національні органи, призначені кожним членом ЄС. У випадку ЛЗПТ СМТ взаємодіє з нотифікованими органами з метою підготовки проекту висновку щодо ЛЗПТ [2].

У США, як і в ЄС, передові методи лікування регулюються як біологічні препарати. На законодавчому рівні біологічні препарати включають такі категорії: 1) групу алергенів, яка включає екстракти алергенів, алергенні патч-тести та шкірні тести на антиген; 2) кров та продукти крові, 3) вакцини, 4) ксенотрансрослини та 5) продукти клітинної та генної терапії (CGT), які складають групу передових методів лікування та охоплюють дві підкатегорії продуктів. Передові методи лікування не слід плутати з іншими законодавчими категоріями продуктів, які називаються «людські клітини, тканини та продукти на клітинній і тканинній основі» і визначаються як «вироби, що містять або складаються з клітин або тканин людини, призначених для імплантації, трансплантації, інфузії або передачі людині-реципієнту» [16]. У 2016 році було підписано Закон 21st Century Cures Act (Закон про лікування), який має на меті допомогти прискорити розробку лікарських засобів і швидше та ефективніше вивести нові методи лікування на ринок. Цей Закон започаткував нову програму прискореної розробки продукту під назвою «Передова терапія регенеративної медицини» (RMAT) [15].

Федеральна нормативно-правова база США складається з двох основних законів: Федерального закону про харчові продукти, лікарські засоби та косметику (FDCA) та Закону про послуги громадського здоров'я (PHSA), які надають юридичні повноваження регулювати лікарські засоби для людини, включаючи ліки, біологічні продукти та пристрої.

**Висновок.** Одна з головних відмінностей між ЄС і США полягає в тому, що FDA контролює клінічні випробування, тоді як EMA цього не робить. З точки зору маркетингового схвалення, кожен регіон має специфічні законодавчі акти в залежності від законодавчої категоризації продукту; в ЄС вони ліцензуються відповідно до статті 8.3 Директиви 2001/83/ЄС, тоді як у США ЛЗПТ ліцензуються відповідно до розділу 351 Закону про PHS. Обидва агентства мають власні спеціалізовані комітети для оцінки передових методів лікування. У США термін схвалення стандартного BLA може тривати до 10 місяців з дати отримання [14], тоді як у ЄС оцінка призводить до висновку CHMP на 210-й день і Європейської комісії на 277-й день (близько 7 місяців) [4]. Однак ці терміни залежать від різних типів реєстраційних дозволів, доступних у кожному регіоні. Серед передових методів лікування класифікація продуктів дещо відрізняється в різних регіонах. У той час як в ЄС ЛЗПТ можна поділити на чотири основні групи, тобто GTMP, SCTMP, TEP або ЛЗПТ, у США групи класифікації є ширшими і охоплюють дві групи продуктів, тобто продукти генної терапії та клітинної терапії. Враховуючи, що класифікація в ЄС більш точна, є товари, які могли б належати до двох категорій, і в деяких випадках віднесення до того чи іншого підтипу не таке тривіальне. У випадку УЗД труднощі можуть виникнути при класифікації лікарського засобу як біологічного продукту, який не підпадає під мінімальні маніпуляції та/або гомологічне використання. Нарешті, ще одна відмінність між регіонами пов'язана з термінологією; у США термін «передова терапія» не є загальноприйнятим терміном, який використовується в законодавчих та нормативних документах, і ці продукти разом називаються «продукти CGT».

Наостанок варто зазначити, що основні відомства ЄС та США запустили програми прискореного розвитку для того, щоб нові лікарські засоби потрапили на ринок якомога раніше. Лікарські засоби, які мають право на участь у цих програмах – це ті, які можуть виправдати потенційний великий інтерес у сфері громадського здоров'я, тобто вони націлені на умови, коли

існує незадоволена медична потреба або потенційно можуть принести значну терапевтичну перевагу пацієнтам. Оскільки ЛЗПТ зазвичай пропонують нові методи лікування невиліковних станів або вдосконалюють існуючі методи лікування, більшість ЛЗПТ мають право на такі типи прискорених програм. Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) розробило програми позначення Breakthrough Therapy та Fast Track [15], а ЄС запустив адаптивне ліцензування, а згодом і схему позначення PRiority Medicines (PRIME). Різниця між назвами Breakthrough Therapy і Fast Track полягає в кваліфікаційних критеріях для призначення. В останньому випадку клінічні або доклінічні дані повинні демонструвати потенціал для задоволення незадоволеної медичної потреби, тоді як у першому випадку попередні клінічні дані вказують на те, що вони можуть продемонструвати значне покращення порівняно з доступними методами лікування на клінічно значущій кінцевій точці. Позначення EU PRIME та US Breakthrough Therapy мають спільну мету (своєчасний доступ пацієнтів до інноваційних лікарських засобів), але мають різну правову основу; Отже, порівняння і гармонізація утруднені. Однак, починаючи з кінця 2016 року, FDA та EMA співпрацюють для відстеження поданих запитів на отримання статусів PRIME та Breakthrough Therapy та порівняння остаточних результатів огляду, включаючи конкретні причини відмови у запиті на призначення [6].

В 2019 року було запущено бази даних з використанням загальнодоступної та наданої компанією інформації для створення публічного списку одержувачів RMAТ, а також інших призначень прискореного затвердження, присуджених у США, ЄС та Японії [12].

### Список використаної літератури:

1. Detela, G., and Lodge, A. EU regulatory pathways for ATMPs: standard, accelerated and adaptive pathways to marketing authorisation. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 13, 205–232. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30815512/>
2. European Medicines Agency. Procedural advice on the evaluation of combined

- advanced therapy medicinal products and the consultation of notified bodies in accordance with Article 9 of Regulation (EC) No. 1394/2007. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedural-advice-evaluation-combined-advanced-therapy-medicinal-products-consultation-notified/2007\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedural-advice-evaluation-combined-advanced-therapy-medicinal-products-consultation-notified/2007_en.pdf).
3. European Medicines Agency. Glybera EPAR. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/glybera>.
  4. European Medicines Agency. Scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products (EMA/761529/2016). URL: [https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/report/wc500217279\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/report/wc500217279_en.pdf)
  5. European Medicines Agency. ChondroCelect EPAR. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/chondrocelect>.
  6. European Medicines Agency. European Medicines Agency Guidance for applicants seeking access to PRIME scheme. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/prime-priority-medicines>
  7. European Union. Commission Directive 2003/63/EC amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1057/palgrave.jgm.4940059?icid=int.sj-abstract.similar-articles.3>
  8. European Union. Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2004/23/oj/eng>
  9. European Union. Regulation EC No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:324:0121:0137:en:PDF>
  10. European Union. Directive 2010/45/EU of the European Parliament and of the Council on standards of quality and safety of human organs intended for transplantation. URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/53/oj/eng>
  11. European Union. . Regulation 2017/745 of the European Parliament and of the Council on medical devices, amending Directive 2001/83/EC. URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj/eng>
  12. Regulatory Affairs Professional Society. Regulatory Intelligence: update on regenerative medicine advanced therapies designations. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7261870/>
  13. Ten Ham, R. M. T., Hoekman, J., Hövels, A. M., Broekmans, A. W., Leufhens, H. G. M., and Klungel, O. H. Challenges in advanced therapy medicinal product development: a survey among companies in Europe. URL: [https://scholar.google.com.ua/scholar?q=doi:+10.1016/j.ijisu.2015.09.051&hl=uk&as\\_sdt=0&as\\_vis=1&oi=scholar#d=gs\\_cit&t=1739052974401&u=%2Fscholar%3Fq%3Dinfo%3A8TnoC2GyXgMJ%3Ascholar.google.com%2F%26output%3Dcite%26scirp%3D0%26hl%3Duk](https://scholar.google.com.ua/scholar?q=doi:+10.1016/j.ijisu.2015.09.051&hl=uk&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholar#d=gs_cit&t=1739052974401&u=%2Fscholar%3Fq%3Dinfo%3A8TnoC2GyXgMJ%3Ascholar.google.com%2F%26output%3Dcite%26scirp%3D0%26hl%3Duk)
  14. U.S. Food and Drug Administration. NDA and BLA approval times. URL: <https://www.fda.gov/oc/nda-and-bla-approval-times>
  15. U.S. Food and Drug Administration. 21st Century Cures Act. URL: <https://www.congress.gov/114/bills/hr34/BILLS-114hr34enr.pdf>
  16. U.S. Food and Drug Administration. Vaccines, blood and Biologics. URL: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics>.
  17. U.S. Food and Drug Administration. Approved cellular and gene therapy products. URL: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>.

## **Dukhnevych A. Legislative regulation of advanced therapeutic drugs in the USA and EU**

*Advanced therapy medicinal products (ATMPs) represent a new era in medicine, opening up opportunities for the treatment of genetic, oncological and rare diseases. They include gene and somatocell therapies, as well as tissue-engineered products that require a special approach to their regulation. The United States and the European Union (EU) have*

*developed comprehensive control mechanisms aimed at ensuring the effectiveness, safety and accelerated access of patients to innovative methods Treatment. In the United States, the Food and Drug Administration (FDA), including its Center for Biologics and Research (CBER), is responsible for regulating LRT. The legislation provides for special expedited review programs, such as Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT), which facilitate the rapid approval of promising therapies. While in the EU, control is carried out in accordance with Regulation (EC) No 1394/2007, and the main assessment process is coordinated by the European Medicines Agency (EMA) through the Committee on Advanced Therapies (CAT).*

*Despite the common goal of promoting the development and implementation of advanced therapeutic medicines, the approaches of the EU and the United States differ significantly. The European system focuses on centralized regulation and a single mechanism for approving the regulatory framework and seeks to adapt to national legislation in order to regulate uniformly and thereby avoid gaps in this area. Whereas in the United States, there are more flexible mechanisms, including expanded opportunities for clinical trials. The analysis of these approaches allows you to determine the advantages and disadvantages of each system, which is important for the harmonization of global standards in the field of advanced therapy.*

*Accordingly, national regulatory regimes, although they have a common regulatory framework, show significant differences in the approach to regulating the scope of application of advanced therapy medicines. This diversity indicates that legal regulation can resort to different ways to provide a link with the technology being regulated. It is proposed that in order to improve the "regulatory linkage", states should consider the possibility of borrowing regulatory documents from other systems, covering both general and special instruments for regulating the creation and circulation of advanced therapy medicines.*

**Key words:** *advanced therapy drugs, genetic therapy, advanced therapy, advanced methods of treatment, regenerative medicine, legislation and jurisprudence, world experience.*