

Ближайшие перспективы появления  
прорывной лекарственной терапии.  
Необходимость разработки мер для  
прогнозирования и планирования

Захарова Е.Ю.

«Орфанный форум», 28 февраля 2020 г

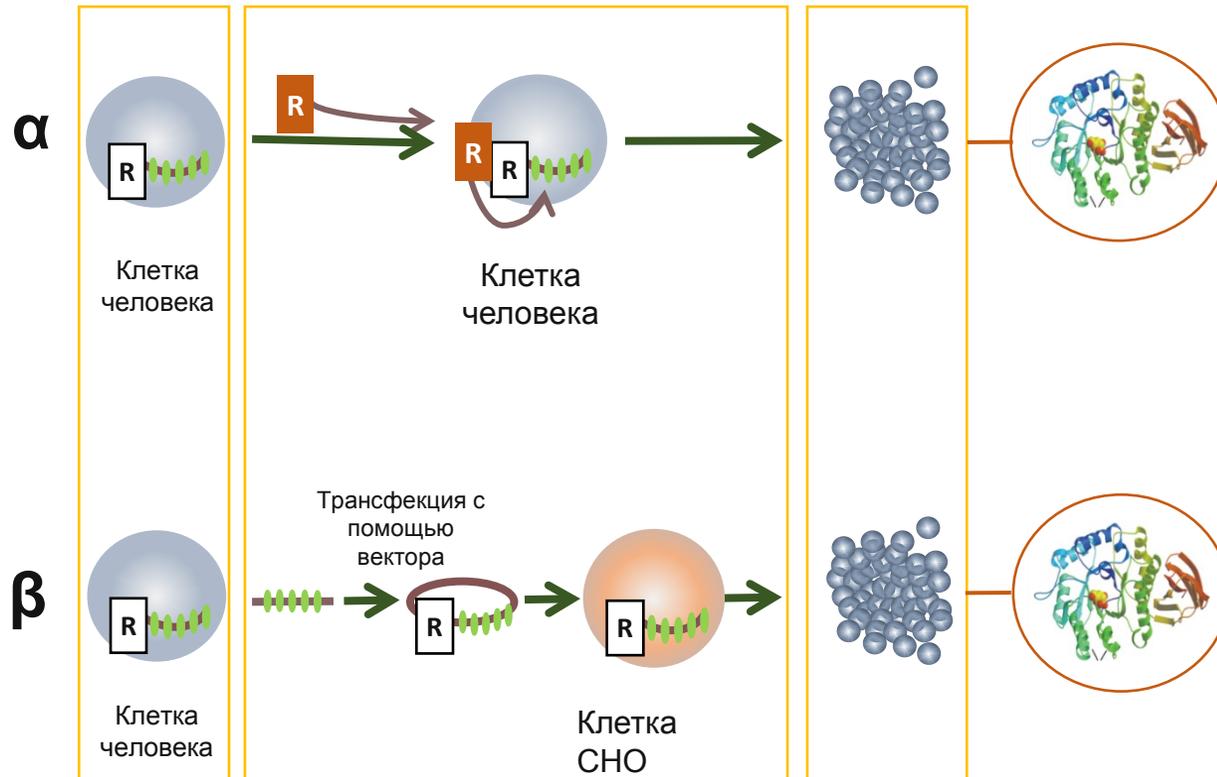
# Технологии терапии редких болезней

- Малые молекулы
- Белки (ферменты, моноклональные антитела и другие)
- Клеточная терапия
- ДНК-терапия
- РНК-терапия
- Геноредактирование

Field	Technologies
<b>Small Molecule Technologies</b>	Small molecule accurate recognition technology (SMART) RNA-targeting small molecules (rSMs) Small Molecule Nanoparticles (SMNPs) Next-generation DNA Encoded Libraries PROteolysis TArgeting Chimeras (PROTACs)
<b>Cell Therapies</b>	Mesenchymal Stem Cells (SCs) Induced Pluripotent Stem Cell (iPSC) platforms Stem Cells Producing Therapeutic Peptides
<b>DNA-Based Therapies</b>	DNA Vaccines Plasmid DNA DNA Nanoparticles Adeno-Associated Viral Vectors (AAVVs)
<b>RNA-Based Therapies</b>	RNA interference (RNAi) Messenger RNA (mRNA)/microRNA (miRNA) Nucleotide RNA Analogues/Aptamers
<b>Gene Editing Technologies</b>	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats - associated protein-9 nuclease (CRISPR/Cas-9) Transcription Activator-like Effector Nucleases (TALENs) Zinc-finger Nucleases (ZFNs) Meganucleases

# Производство ферментов и других крупных биомолекул

## Создание клеточной линии



**R** Функционирование регулирующих последовательностей ДНК в качестве включающих

**R** Промоторная последовательность ДНК активирует экспрессию эндогенного протеина

- С помощью **технологии активации гена** в непрерывной клеточной линии человека
- В клетках животных (СНО) с помощью **классической технологии рекомбинантной экспрессии** (т.е. вставки гена фермента человека в клетки)
- В клетках растений помощью **классической технологии рекомбинантной экспрессии** (т.е. вставки гена фермента человека в клетки растений) и последующего гликозилирования

# Ферментная заместительная терапия

## Препараты применяются в России:

1. Болезнь Гоше
2. Болезнь Фабри
3. Болезнь Помпе
4. Мукополисахаридоз тип I
5. Мукополисахаридоз тип II
6. Мукополисахаридоз тип IVA
7. Мукополисахаридоз тип VI
8. Дефицит лизосомной кислой липазы
9. Гипофосфатазия
10. Нейрональный цероидный липофусциноз тип 2 (на стадии регистрации)

# Ферментная заместительная терапия

**Препараты зарегистрированы США/ЕС, в России пока не применяют:**

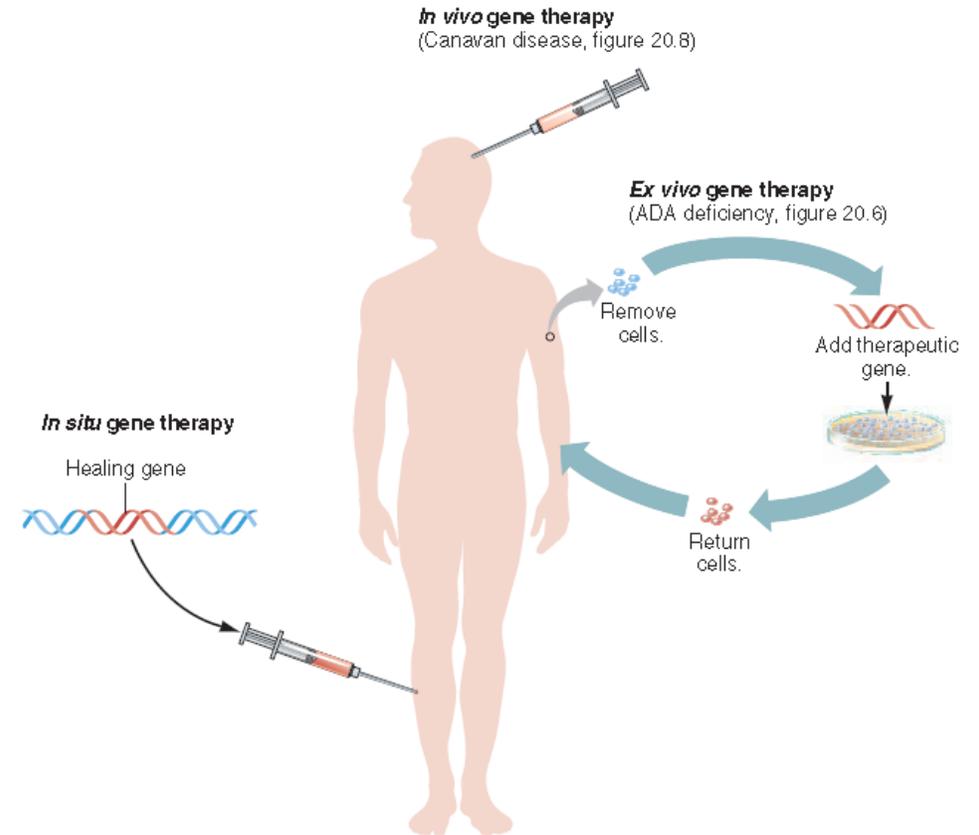
- ✓ Мукополисахаридоз тип VII
- ✓ Альфа- маннозидоз

**Проходят последние стадии клинических исследований, регистрацию в США/ЕС**

- ✓ Мукополисахаридоз тип III A
- ✓ Метакроматическая лейкодистрофия
- ✓ Болезнь Ниманна-Пика тип A/B
- ✓ Фенилкетонурия

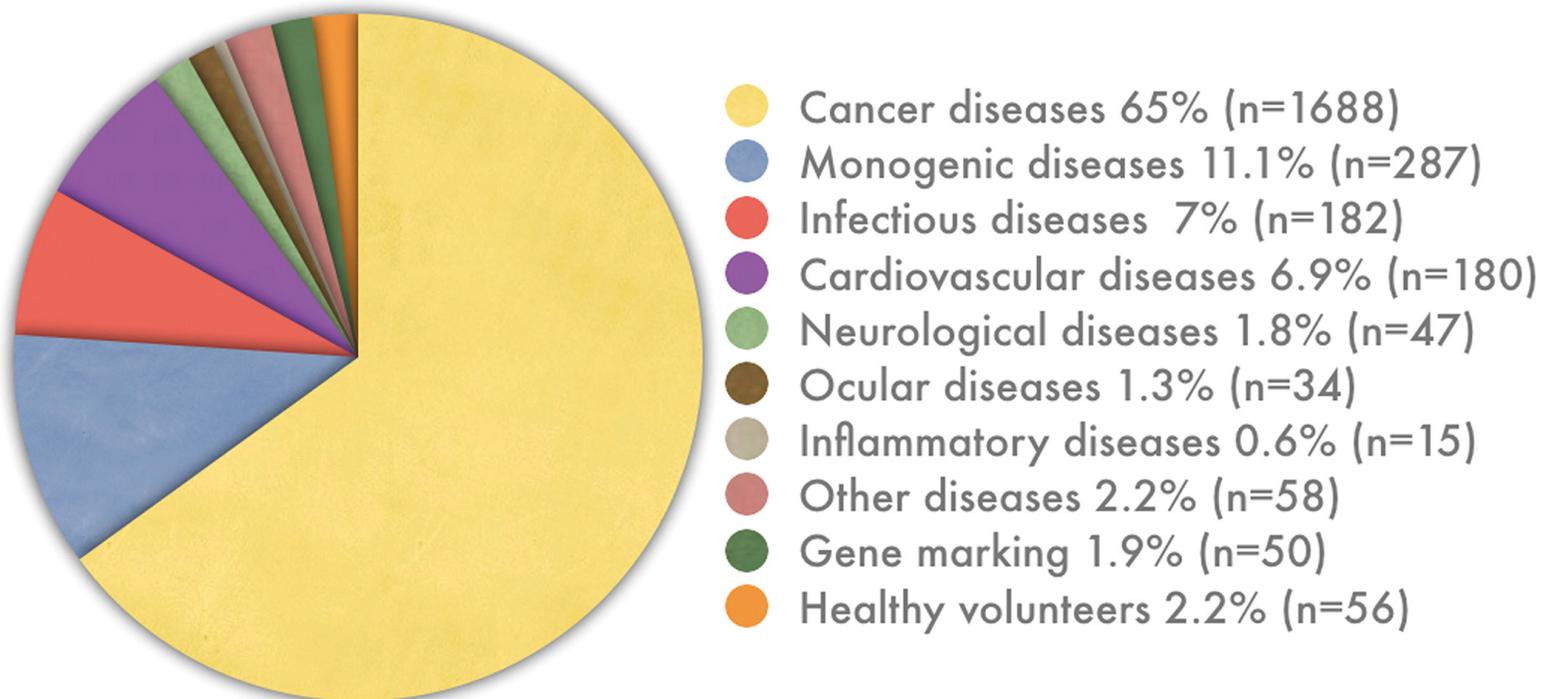
# Генотерапия

- Генотерапия предполагает доставку нового генетического материала в клетки-мишени, что обеспечивает терапевтический эффект.
- Целью генотерапии при наследственных заболеваниях является коррекция наследственной патологии, возникшей вследствие генетического дефекта.
- Первое наследственное заболевание, для лечения которого была применена генная терапия, — это недостаточность аденозиндезаминазы (Parkman et al., 2000).



# Генотерапия- клинические испытания

Indications Addressed by Gene Therapy Clinical Trials



# Редактирование генома



Brian Madeux, who has Hunter syndrome, has received a treatment aimed at editing the genome of his liver cells

Технологию редактирования генома с использованием нуклеаз, имеющих в своем составе цинковые пальцы (Цинково-пальцевые нуклеазы, zinc finger nuclease) в 2017 году применили для лечения болезни Хантера. При данном методе терапии функциональная копия гена вводится в клетки печени, где синтезируется недостающий фермент, который затем захватывается другими клетками.

# «Ультраперсонализированная» медицина



A custommade drug appears to be helping Mila, a 7-year-old born with Batten disease. JULIE AFFLERBAUGH

## A tailormade drug developed in record time may save girl from fatal brain disease

By Joseph Keenan | Oct 10, 2016, 9:00 PM

# «Орфанная революция»

- Препараты появятся для большого числа болезней
- Препараты будут дорогостоящими
- Препараты будут направлены на спасение жизни и принципиальное изменение течения заболевания
- Многие препараты будут ультраперсонализированными и направленными на лечение определенного заболевания при определенной мутации



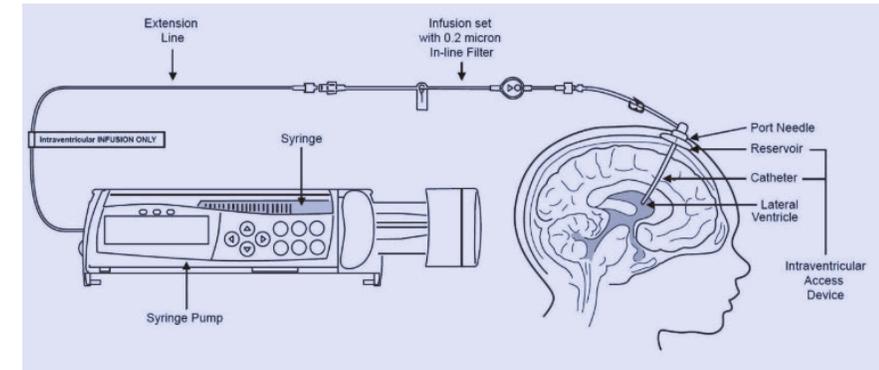
# Как подготовится к появлению новых технологий терапии или защититься от них?

- Понимать эпидемиологию редких болезней
- Понимать перспективы выхода на рынок орфанных препаратов
- Понимать источники финансирования при появлении орфанных препаратов в России
- Быть готовыми внедрять новые технологии в отечественную медицину
- Готовить законодательство к «орфанной» революции заранее



# Организация медицинской помощи

- Введение препаратов для терапии редких неврологических заболеваний не должно быть проблемой для назначения и инициации терапии (итратекальное, интравентрикулярно)
  - Необходимо чтобы во всех крупных ЛПУ в регионах такая возможность была предусмотрена
  - Необходимо наличие подготовленных кадров для проведения этих манипуляций



# Нормативно-правовая база

- Необходимо создание понятных и прозрачных критериев для:
  - Включения заболеваний в перечень 24 (17)
  - Включения заболеваний в перечень высокочатратных нозологий
  - Закупки незарегистрированных препаратов за счет средств государства
- Необходимо в процессе регистрации лекарственного препарата (дорогостоящего) одновременно решать вопрос о его доступности
- Врач, назначающий препарат должен быть максимально законодательно защищен и врачебное мнение не должно зависеть от стоимости лекарства



РЕДКИЕ  
БОЛЕЗНИ

890  
Постановление  
Правительства

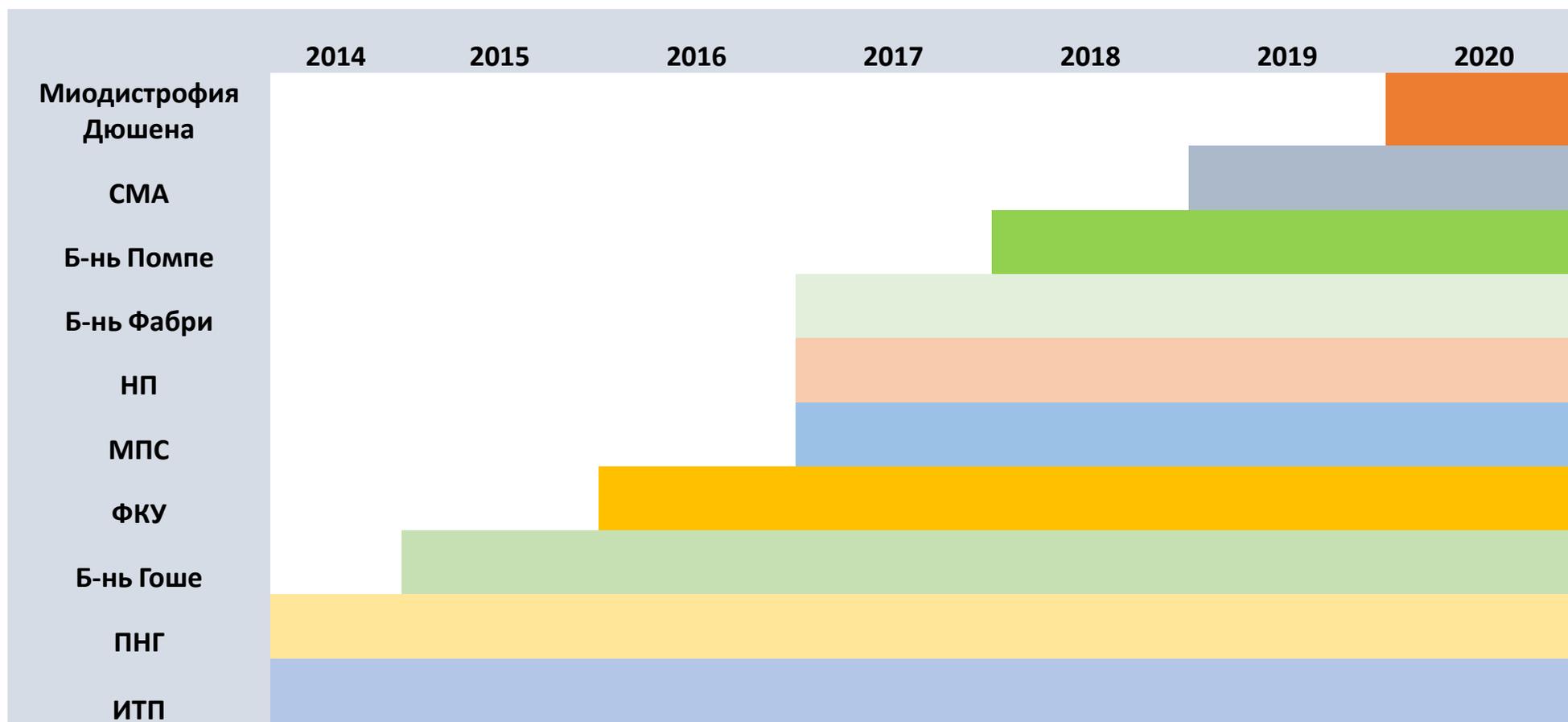
РЕГИОН

403  
Постановление  
Правительства

# Статистика и учет

- Данные по редким заболеваниям в РФ крайне ограничены
- На Государственном уровне существует регистр высокочатратных нозологий, не включающий информацию об эффективности терапии
- На Государственном уровне существует Регистр редких (орфанных) заболеваний, который включает всего 24 (17) болезней и не позволяет оценить даже стоимость лечения и эффект от терапии
- Наиболее полной информацией о редких болезнях располагают общественные организации и фармпроизводители

# Пример : Развитие регистров орфанных заболеваний 2014-2020: охват более 7000 пациентов\* (Астон)



\* По состоянию на февраль 2020 г

# Статистика и учет

- Необходимо создание регистра по редким болезням, для которых разрабатываются методы терапии или зарегистрированы в ЕС/США
- Необходимо модернизировать существующие регистры (ВЗН,РЗ) чтобы информация, получаемая при их анализе помогала в оценке и эффективности терапии и в ее стоимости
- Необходимо понимать какие эксперты, клиники и научные центры вовлечены в систему оказания помощи и диагностику РЗ

# Научные исследования в России

- Для появления отечественных инновационных препаратов завтра - нужно вкладывать в научные и клинические исследования сегодня
- Необходимо поддержка научных школ в России по изучению редких болезней
- Необходимо выделение государственных грантов на проведение исследований по эпидемиологии, клиническим проявлениям редких болезней, изучению патогенеза и подходов к лечению

Пока в Российской Федерации работает  
система, более известная как:

«Как снег на голову»

«Будут бить будем плакать..»

«Пока гром не грянет мужик не  
перекрестится»

«Никогда такого не было и вот опять...»

*Всё нужно делать вовремя. Вчера было слишком рано, завтра будет слишком поздно.*

— *Бернар Вербер* (или *В.И. Ленин?*)