

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020



Обзор законодательства в области обращения персонализированных препаратов бактериофагов

Ландышев Н.Н.¹, Воронько Я.Г.¹, Тимошина О.Ю.^{2,3}, Суслина С.Н.¹, Акимкин В.Г.³,
Мирошников К.А.²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Медицинский институт, 117198, Москва, Россия;

²ФГБУН «Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН», 117997, Москва, Россия;

³ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, Россия

Наблюдаемая во всем мире тенденция распространения устойчивости патогенных микроорганизмов к антибиотикам диктует необходимость поиска альтернативных решений для лечения и контроля бактериальных инфекций. Одним из перспективных решений считается фаготерапия – использование бактериофагов, вирусов бактерий, которые в процессе цикла размножения уничтожают клетки хозяев. Одна из особенностей бактериофагов, одновременно являющаяся и достоинством, и недостатком терапевтического подхода, – их высокая специфичность в отношении бактериальных хозяев. В большинстве случаев инфекционный диапазон бактериофагов ограничен таксономическим видом или даже группой штаммов внутри вида бактерий. Наиболее перспективным вариантом фаготерапии является изготовление персонализированных препаратов из набора индивидуальных охарактеризованных фагов. Регистрация препаратов с переменным составом выходит за рамки стандартизированных процедур регуляторных органов. В настоящем обзоре был проведен анализ текущих законодательных норм фармацевтического рынка стран, занимающих первые 10 позиций по валовому внутреннему продукту, с точки зрения регистрации фаговых препаратов. Также нами были обозначены процедуры, которые эти страны могут внедрить в фаготерапии в повседневную практику.

Ключевые слова: бактериофаги; обращение лекарственных средств; регистрация лекарственных средств; персонализированная фаготерапия; обзор.

Для цитирования: Ландышев Н.Н., Воронько Я.Г., Тимошина О.Ю., Суслина С.Н., Акимкин В.Г., Мирошников К.А. Обзор законодательства в области обращения персонализированных препаратов бактериофагов. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(5): 259-266. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-5-2>

Для корреспонденции: Мирошников Константин Анатольевич, доктор химических наук, главный научный сотрудник, зав. лабораторией молекулярной биоинженерии ФГБУН «Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН», 117997, Москва. E-mail: kmi@ibch.ru, kmi@bk.ru

Участие авторов: все авторы в равной мере участвовали в выработке концепции обзорной статьи и её написании.
Финансирование. Работа Тимошиной О.Ю. поддержана грантом РФФИ №19-34-90034. Другие авторы не имели целевого финансирования.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила 05.08.2020
Принята в печать 01.09.2020

A review of the regulatory framework for personalized bacteriophages registration

Nikolay N. Landyshev¹, Yana G. Voronko¹, Olga Yu. Timoshina^{2,3}, Svetlana N. Suslina¹, Vasilii G. Akimkin³,
Konstantin A. Miroshnikov²

¹Institute of Medicine, RUDN University, Moscow, 117198, Russia;

²Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 117997, Russia;

³Central Research Institute for Epidemiology of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, 111123, Russia

The increasing trend in antimicrobial resistance of pathogenic bacteria dictates the need for alternative solutions. Bacteriophages are bacterial viruses that kill their hosts during the lifecycle. The high specificity of phages makes the production of personalized cocktails the best option. Registration of drugs with variable composition lies beyond the current legal policies. In the present review, we studied the regulatory framework of the top 10 world economies from the point of personalized bacteriophages registration. We underlined procedures that countries can learn from each other.

Keywords: bacteriophages; drug approval; personalized medicine; review.

For citation: Landyshev N.N., Voronko Y.G., Timoshina O.Yu., Suslina S.N., Akimkin V.G., Miroshnikov K.A. A review of the regulatory framework for personalized bacteriophages registration. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2020; 65(5): 259-266. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-5-2>

For correspondence: Konstantin A. Miroshnikov, Ph.D., D. Sci, Major research associate, Head of Laboratory of molecular bioengineering, Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 117997, Russia. E-mail: kmi@ibch.ru, kmi@bk.ru

Information about the authors:

Landyshev N.N., <https://orcid.org/0000-0002-9289-6849>

Voronko Y.G., <https://orcid.org/0000-0003-0779-5742>

Timoshina O.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8727-9734>

Akimkin V.G., <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Miroshnikov K.A., <https://orcid.org/0000-0002-4468-4091>

Contribution: all the authors have equally contributed to the development of the review article concept and to the writing of the article.

Acknowledgments. Work of Olga Yu. Timoshina is supported by RFBR grant 19-34-90034. Other authors have no specific financial support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 05 August 2020

Accepted 01 September 2020

Введение

Вопрос устойчивости патогенных микроорганизмов к антибиотикам был впервые обозначен в 1945 г. первооткрывателем пенициллина Александром Флемингом [1]. Новые классы антибиотиков, появившиеся благодаря успехам молекулярной биологии и синтетической химии, стали временным решением проблемы. Однако широкое бесконтрольное применение антибиотиков привело к повсеместному распространению и расширению количества мультирезистентных, экстремально резистентных и панрезистентных штаммов возбудителей бактериальных инфекций. По прогнозам, к 2050 г. количество смертей от устойчивых к антибиотикам бактерий может превысить количество смертей от онкологических заболеваний [2].

Литические бактериофаги (фаги) – вирусы, инфицирующие бактерии и разрушающие их клетки в процессе жизненного цикла, – являются альтернативным инструментом в борьбе с патогенами. Первые попытки применения фагов для лечения бактериальных инфекций (фаготерапии) были предприняты непосредственно после их открытия, и в 1920–1930-х гг. фаготерапия достаточно активно применялась в медицинской практике. Однако на тот момент были мало изучены природа взаимодействия фага и бактерии, принципы культивирования фагов, создания и применения фаговых препаратов. Созданные в 1940-х гг. антибиотики значительно превосходили фаговые препараты по эффективности, воспроизводимости действия и простоте применения [3]. Вследствие этого во второй половине XX в. фаготерапия ограничено применялась только в странах бывшего СССР и Польше. Вопрос о регистрации препаратов бактериальных вирусов с переменным составом перед регуляторами фармацевтического рынка не возникал. Отсутствие общепринятых подходов является существенной преградой для выхода препаратов бактериофагов на мировой фармацевтический рынок, хотя фаготерапевтический подход в последние десятилетия серьезно рассматривается мировой медициной. Цель данного обзора – анализ законодательных норм лиди-

рующих по уровню валового внутреннего продукта стран с точки зрения новых подходов к созданию препаратов бактериофагов. Список стран был составлен на основании оценки Международного валютного фонда [4]. Помимо этого, нами были проанализированы инновационные регистрационные подходы, реализованные в некоторых странах, и перспективы их конверсии.

Персонализированные препараты бактериофагов

Существует два принципиальных подхода к созданию препаратов бактериофагов. Образно их сравнивают с магазинами готового платья (Prêt-à-Porter) и ателье (Sur-mesure) [5]. Традиционный подход подразумевает создание препаратов бактериофагов с максимально широким спектром инфекционного действия с фиксированным составом. Необходимо отметить, что методы производства и регистрации таких препаратов глубоко исследованы и внедрены в практику. Однако практическое применение фиксированных комбинаций сопряжено с рядом существенных недостатков. Первым из них является способность бактерии к изменчивости и приобретению резистентности к конкретному фагу в процессе терапии. В большинстве случаев такой процесс приводит к снижению патогенности микроорганизма и повышает вероятность эрадикации возбудителя средствами иммунной системы пациента [6, 7]. Таким образом, при необходимости повторной фаготерапии препарат широкого спектра не будет обладать требуемым терапевтическим эффектом. Другим недостатком является сложность взаимодействия бактериофага и иммунной системы пациента. Результаты многочисленных исследований не позволяют однозначно утверждать о влиянии антител против бактериофагов на эффективность инфицирования бактериальных клеток, но вероятность того, что повторное применение препарата не окажет необходимого эффекта, сохраняется [8, 9]. Ещё одним недостатком фиксированных коктейлей является широта фаготипов некоторых патогенов. Например,

комбинация нескольких генетически похожих фагов достаточно эффективна против большинства клинических изолятов *Staphylococcus aureus*, но в то же время препарат, включающий 14 разнородных фагов, не давал стабильного эффекта при лечении инфекций, вызванных *E. coli* [6]. Выходом могут быть производство и регистрация широкого спектра коктейлей с фиксированным составом, адаптированных к циркулирующим в определенной географической области или медицинском центре штаммам. Однако это влечёт значительный рост затрат на создание таких лекарств.

Второй, «персонализированный», подход подразумевает применение препарата из одного или нескольких фагов против штамма патогена у конкретного пациента или когорты пациентов с инфекцией, вызванной одним типом возбудителя, чувствительного к этому препарату. Этот подход лишен вышеперечисленных недостатков. Выбор компонентов индивидуального препарата осуществляется из широкой панели исчерпывающе охарактеризованных фагов. Возможен промышленный выпуск индивидуальных фагов, которые будут комбинироваться медицинским персоналом непосредственно перед введением пациенту. Альтернативно бактериофаги могут выпускаться биотехнологическим предприятием в виде готовых фармацевтических субстанций, комбинировать которые будут производственные отделы аптек по требованиям лечебно-профилактических учреждений.

Регуляторные парадигмы регистрации бактериофагов

Существующий в настоящее время механизм регистрации фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов заметно ограничивает возможность реализации персонализированных подходов [10]. Регистрация одного лекарственного средства требует длительных клинических испытаний и существенных инвестиций, сумма которых может достигать 2,6 млрд долл. [11]. В случае синтезированных низкомолекулярных соединений или биомолекул окупаемость инвестиций обеспечивается патентной защитой, однако, как следует из судебной практики, бактериофаги не могут являться объектом патентования [12]. Для того чтобы разрешить данное противоречие и повысить интерес игроков фармацевтического рынка к разработке таких препаратов, регуляторы должны внедрить изменённые механизмы регистрации бактериофагов медицинского назначения. Благодаря процессам интеграции и гармонизации международного фармацевтического пространства перед регуляторными органами открывается возможность использования зарубежного опыта, что может ускорить процесс создания одновременно надёжной и гибкой системы экспертизы препаратов бактериофагов. Однако опубликованные к настоящему времени работы рассматривают подходы, реализованные в ограниченном количестве стран, что препятствует реализации упомянутых возможностей [3, 10].

Страны, в которых отсутствует возможность регистрации персонализированных коктейлей бактериофагов

Китай. Регулятором национального фармацевтического рынка является NMPA (National Medical Products Administration) Китайской Народной Республики. Обращение лекарственных препаратов закреплено в законе Drug Administration Law, нормативным документом для процесса регистрации является Provisions for drug regulation. В стране действует национальная фармакопея ChP.

В соответствии с требованиями закона при подаче заявления на регистрацию заявитель обязан указывать полный состав препарата и его физико-химические свойства (статьи 11 и 12 Provisions for drug regulation). Особых механизмов регистрации биологических препаратов не предусмотрено. Бактериофаги не включены в государственную фармакопею и, следовательно, не рассматриваются регуляторными органами как потенциальные лекарственные средства. Экстемпоральное изготовление лекарственных препаратов не является распространённой практикой на китайском фармацевтическом рынке в связи с недостаточным развитием системы лекарственного обеспечения населения [13].

Таким образом, Китай, являясь вторым по размеру фармацевтическим рынком в мире [14], закрыт для обращения персонализированных препаратов бактериофагов.

Бразилия. Национальным регулятором фармацевтического рынка является ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). В стране приняты следующие нормативные документы в области регистрации биофармацевтиков: закон 6.360 от 1976 г., директивы RDC 55/2010 в области маркетингового разрешения и RDC 55/2010 в области показателей качества.

Согласно данному законодательству, бактериофаги классифицируются как биофармацевтики (статья 2 RDC 55/2010). Пункт XVIII статьи 30, пункт 4 статьи 31 и часть II статьи 34 раздела V закона 6.360 гласят, что в составе регистрационного досье должны быть представлены полный состав биофармацевтика, сведения о первичной, вторичной, третичной и четвертичной структурах действующего вещества, а также физико-химические и иммунологические характеристики. Указаний на возможность регистрации препаратов с переменным составом в данных законах нет.

Практика экстемпорального изготовления лекарственных препаратов является широко распространённой в Бразилии [15]. Обращение фармацевтических субстанций регулируется директивой RDC 57/2009. Согласно части 5 приложения к данной директиве, заявление о регистрации субстанции должно содержать сведения о структуре активного ингредиента и его физико-химических свойствах. Подача заявлений на регистрацию фармацевтических субстанций с переменным составом не предусмотрена.

Необходимо отметить, что в стране реализована программа так называемого «сострадательного использования» (compassionate use), основанная на ста-

ть 37 Хельсинкской декларации и законодательно закреплённая в директиве Resolution 38 от 13 августа 2013 г. Согласно этой программе, пациент может получить доступ к незарегистрированным препаратам, если его состояние является редким или серьёзным. Нам не удалось обнаружить в медицинской литературе описанных примеров использования бактериофагов в рамках указанной программы.

По оценкам экспертов, неизменно высокие затраты на лечение бедных слоёв населения Бразилии диктуют необходимость в выводе на рынок недорогих препаратов, однако существующие регуляторные механизмы делают появление на этом рынке бактериофагов невозможным [16].

Страны, в которых может быть упрощена регистрация препаратов бактериофагов по факту регистрации в другой стране

Канада. Регулятором фармацевтического рынка на федеральном уровне в Канаде является подразделение Министерства здравоохранения Health Products and Food Branch. Основным законодательный акт в области обращения лекарств – Food and Drug Regulations. Бактериофаги включены в указанный закон как возможные терапевтические агенты. Однако нормативная база состоит из определения бактериофагов (пункт C.04.137) и указаний на срок хранения (пункт C.04.138). Требований к составу, показателям качества и степени вариабельности фаговых композиций не имеется. Существенным дополнением к закону является уведомление Notice – Mandatory use of the Electronic Common Technical Document (eCTD). Данный документ вводит электронную форму общего технического документа eCTD как обязательную для отправки заявления на регистрацию. Такая форма предусматривает регистрацию препаратов с фиксированным составом и не даёт возможностей для вариабельности.

Экстемпоральное изготовление лекарств в Канаде регулируется правилами Policy on Manufacturing and Compounding Drug Products in Canada (POL-0051). Согласно подпункту j правила 5.1, экстемпоральные лекарства могут быть изготовлены только из ингредиентов, официально зарегистрированных в Канаде или представленных в фармакопеех других стран (международной, американской, французской, китайской, британской, канадской и национальном формуляре). Несмотря на то что в данный момент ни в одном из указанных документов нет частных или общих статей на препараты бактериофагов, появление таковых даёт право на изготовление персонализированных препаратов на территории Канады.

Таким образом, канадский рынок закрыт для производства персонализированных бактериофагов, но открыт для непрямой регистрации фармацевтических субстанций.

Япония. Главным регулятором фармацевтического рынка является PMDA (Pharmaceuticals and medical devices agency). Правила в области обращения лекарственных средств изложены в законе The Law on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products including Pharmaceuticals and Medical Devices (PMD Act).

Согласно уведомлению Notification 899, после 1 июля 2003 г. заявление на маркетинговое разрешение нового препарата должно соответствовать форме M4: The Common technical document, выпущенной Международным союзом по гармонизации (ICH). Модуль 3 данной формы требует предоставить последовательность аминокислот, посттрансляционные формы, информацию о биологической активности, чистоте и иммунохимических свойствах регистрируемого препарата. Возможность регистрации препарата с вариабельным составом не предусмотрена.

Однако пункт (II) статьи 14-3 PMD Act разрешает министру здравоохранения выдавать маркетинговое разрешение в случае, если препарат получил его в стране, система регистрации препаратов которой эквивалентна японской. Список таких стран утверждается кабинетом министров.

Практика экстемпорального изготовления лекарств регулируется положением Guidelines for Pharmaceutical Manufacturing in the Hospital and Use within the Hospital. Согласно данному документу, лекарства, являющиеся инвазивными для организма пациента (например, в инъекционных формах) или изготавливаемые путём смешивания готовых препаратов, могут состоять только из препаратов, одобренных фармацевтическим законодательством.

Таким образом, несмотря на отсутствие эффективных механизмов регистрации биологических препаратов с персонализированным составом, японский фармацевтический рынок открыт для косвенного выхода путём регистрации вариабельных коктейлей бактериофагов в других странах.

Страны, в которых бактериофаги применяются в рамках «сострадательного использования»

США. Фармацевтический рынок США регулирует FDA (Food and Drug Administration), полномочия по регистрации биологических препаратов возложены на департамент в составе администрации – CBER (Center for Biologics Evaluation). Нормативная база для регулирования регистрации биологических продуктов изложена в секции 351 закона Public Health Service Act, а также в параграфе 355 закона Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FFDCA).

Согласно пункту (B)(1)(c) параграфа 355 FFDCA, регистрационное досье на новый лекарственный препарат должно содержать полную информацию о его составе. Возможность указать вариативный состав не предусмотрена.

Следует отметить, что на территории США существует ряд прецедентов по использованию терапии бактериофагами в рамках доктрины «сострадательного использования», которая носит название Expanded access to experimental biologics. Однако указанный механизм не является достаточным основанием для широкого внедрения медицинских бактериофагов. Подробный обзор перспектив «сострадательного использования» бактериофагов можно найти в научной литературе [17].

Существует ряд регуляторных механизмов, которые могут быть использованы как основа модерниза-

ции регистрационных требований к персонализированным коктейлям бактериофагов. На конец 2019 г. в США зарегистрированы так называемые «нестандартизованные экстракты аллергенов». Они отличаются от обычных экстрактов отсутствием федеральных стандартных образцов, с которыми препарат можно было бы сравнивать по составу. Высокая клиническая эффективность указанных экстрактов послужила причиной создания особых механизмов регистрации. Так, эксперты FDA принимали положительное решение по результатам описания одного клинического случая, если в него была включена группа сравнения, или двух или более подробно описанных случаев без групп сравнения [18].

Практика экстемпорального изготовления лекарственных препаратов в США регламентируется параграфом 353a FDCA. Согласно положениям этого параграфа, индивидуальные лекарственные средства могут быть изготовлены из готовых препаратов или субстанций, включенных в состав национального формуляра USP-NF. Поскольку бактериофаги не фигурируют в составе данного формуляра, экстемпоральное изготовление коктейлей невозможно.

Несмотря на то что в настоящее время в США не существует устойчивого подхода к регистрации коктейлей бактериофагов с переменным составом, применение фагов в рамках «сострадательного использования», существующие альтернативные механизмы регистрации биологических препаратов и высокий уровень осведомленности регуляторов существенно повышают вероятность выхода персонализированных фагопрепаратов на национальный фармацевтический рынок.

Индия. Регулятором национального фармацевтического рынка выступает CDSCO (Central Drug Standard Control Organization). Принципы обращения лекарственных средств закреплены в законе Rules and regulations of drug and cosmetics act.

Указанный закон признаёт бактериофаги как терапевтические агенты и относит к списку C препаратов (пункт 14, Schedule C). Пункт (с) правила 122 закона гласит, что препараты списков C и C(1) должны удовлетворять требованиям части XI списка F, однако в действующей редакции закона данная часть исключена. Такое отсутствие нормативной документации в области контроля качества препятствует регистрации препаратов бактериофагов в стране. Однако введение стандартов, допускающих возможность производства коктейлей переменного состава, разрешит регуляторный парадокс и закончит формирование механизмов регистрации.

Также интересным регуляторным прецедентом является открытость системы регистрации внешнему миру. Согласно статье 122 акта, клинические исследования могут быть опущены в тех случаях, когда новое лекарство уже разрешено к применению и используется на протяжении нескольких лет в других странах. Возможность использования данной статьи определяется CDSCO в каждом конкретном случае.

Другим фактором, который может положительно повлиять на конструктивное изменение механизмов

регистрации персонализированных фагопрепаратов, является практика «сострадательного использования» бактериофагов организацией Vitalis phage therapy (Индия). На данный момент некоммерческая организация не проводит терапию самостоятельно, но является посредником института бактериофагов им. Элиавы (Грузия), предоставляя возможность согражданам получить медицинскую помощь в случаях инфекций, вызванных полирезистентными бактериями.

Возможность выхода персонализированных коктейлей бактериофагов на рынок в рамках экстемпорально изготовленных препаратов существенно ограничена слабой инфраструктурой, недостаточной нормативной базой и низкой квалификацией персонала в данной области [19].

Таким образом, сочетание опыта применения бактериофагов в рамках «сострадательного использования» и возможностей для построения механизма регистрации персонализированных коктейлей вкупе с высокими темпами роста фармацевтического рынка делают Индию привлекательной страной для развития фаготерапии.

Страны, в которых статус препаратов бактериофагов не определён

Участники Европейского Союза. На момент написания настоящей публикации процесс выхода Великобритании из ЕС не завершился, а локальные регуляторы фармацевтического рынка не сформировали собственные парадигмы регистрации, отличные от общеевропейских. В свете этого Великобритания рассматривается в рамках регуляторного ландшафта ЕС. Руководство фармацевтическим рынком Европейского союза осуществляет ЕМА (European Medicines Agency). Для законодательных норм ЕС характерны одновременные унификация в области ключевых положений и региональная диверсификация в области частных практик. Основы обращения лекарственных средств изложены в директиве Directive 2001/83/EC – European Commission. Требования к регистрационному досье изложены в руководстве A guideline on summary of product characteristics (SmPC). В качестве стандартизованной принята форма регистрационного досье M4: The Common technical document.

Пункт 8.3 (с) указанной директивы, а также требования руководства и формы досье не предусматривают вариативности состава препарата, заявляемого на регистрацию. Потенциальным механизмом регистрации персонализированных коктейлей бактериофагов может стать «подход с определением риска», введённый в действие руководством Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products. Данный подход позволяет ограничивать степень необходимых доклинических и клинических испытаний для получения маркетингового разрешения, но применяется только для группы препаратов АТМР (advanced therapy medicinal product), описанной в положении EC Regulation (EC) 1394/2007 of the European parliament and the council от 13 ноя-

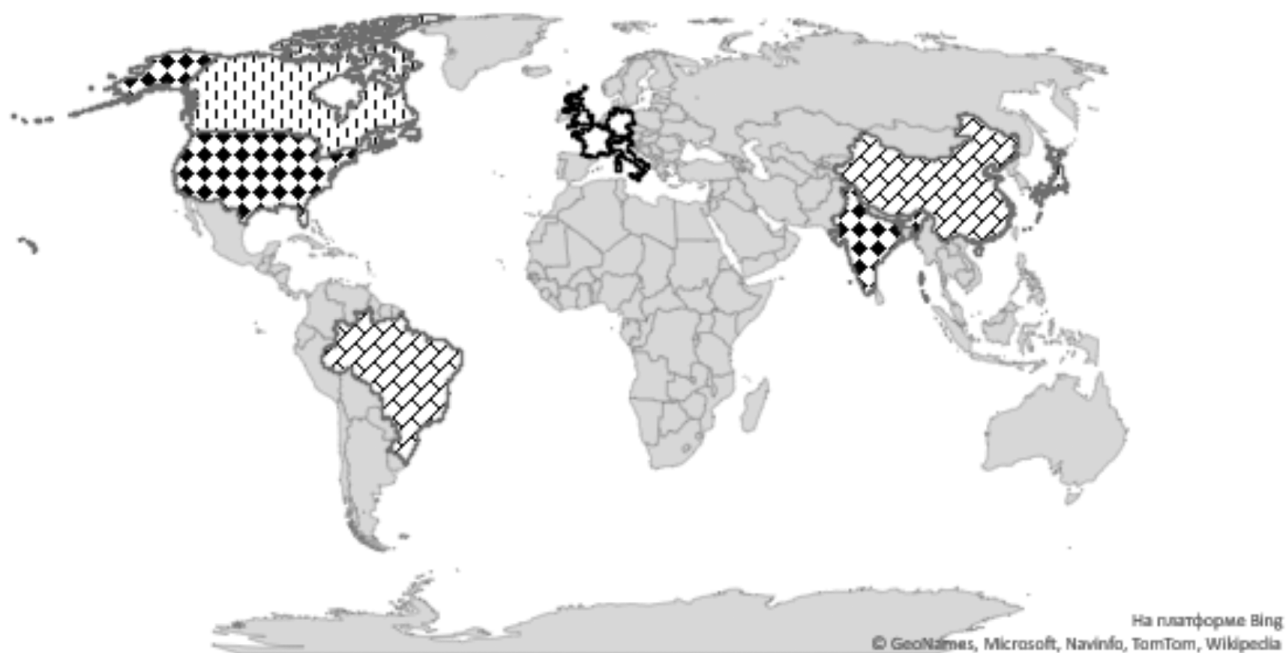
бря 2007 г. На сегодняшний день нет официального заявления ЕМА о том, включаются ли бактериофаги в указанную группу, однако европейские эксперты фармацевтического рынка высказываются против такого включения [10, 20, 21].

Руководство Data requirements for multi-strain dossiers for Inactivated vaccines against avian influenza (AI), blue tongue (BT) and foot-and-mouth disease (FMD) определяет несколько регуляторных концепций, которые могут стать основой для развития механизмов регистрации персонализированных препаратов бактериофагов. Первой концепцией является «мультиштаммовое досье» для регистрации ветеринарных вакцин. При подаче заявления на регистрацию заявитель должен указать максимальное количество штаммов, которые могут входить в её состав. Разрешение выдаётся на целое досье, в рамках которого владелец может производить разные штаммы для адаптации к существующей эпидемиологической обстановке. Внутри досье информация, общая для всех возможных штаммов, заявляется однократно. Другой концепцией является понятие «гомологичных групп» для аллергенных экстрактов. Так как определение всех необходимых параметров для каждого индивиду-

дуального аллергена или их смесей не представляется возможным, заявитель имеет право экстраполировать данные о стабильности, безопасности, качестве и эффективности с одного репрезентативного источника на всех членов гомологичной группы.

Практика экстенпорального изготовления лекарственных препаратов в странах Европейского союза регламентируется резолюцией Совета Европы Resolution CM/Res(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. Индивидуальные препараты могут быть изготовлены только из заранее зарегистрированных фармацевтических субстанций. Обзор судебной практики, обуславливающей данное положение, изложен в публикации [22].

Пользуясь возможностью диверсификации регионального законодательства, органы управления здравоохранения Бельгии внедрили в стране систему изготовления персонализированных фаговых коктейлей с использованием концепции магистральной формулы. При этом отсутствие регистрации индивидуальных бактериофагов на территории ЕС обходится разрешением, получаемым в сертифицированных национальных лабораториях. Указанная процедура



- Отсутствие механизмов регистрации / Lack of registration procedure
- Упрощённая после регистрации в другой стране / Simplified registration after recognition in other countries
- Применяется «сострадательное использование» / Compassionate use
- Неопределённый / Not determined

Рис. 1. Статус механизмов регистрации и использования персонализированных препаратов бактериофагов.

Fig. 1. The current status of personalized bacteriophages use and registration mechanisms.

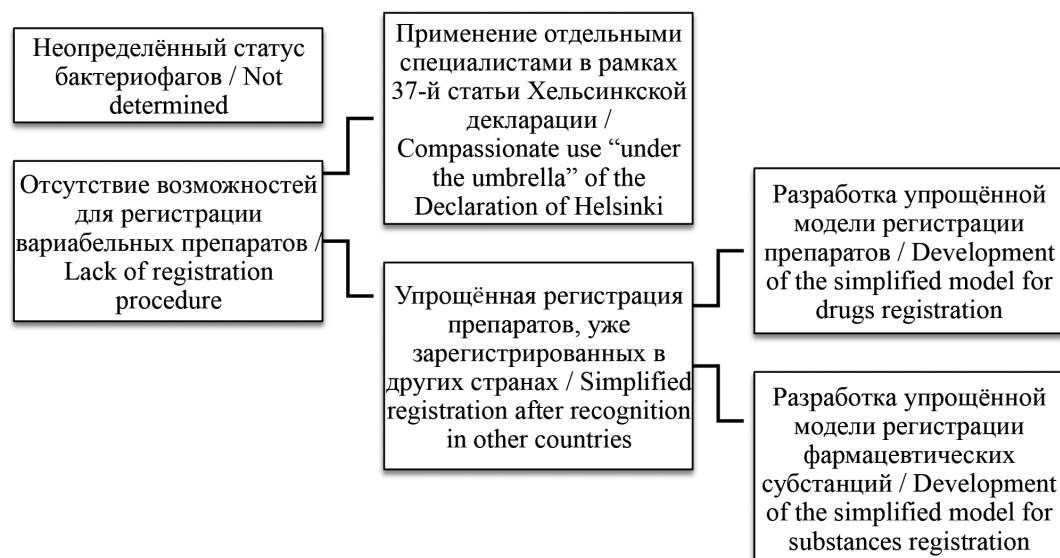


Рис. 2. Модель развития регистрационных механизмов в области персонализированных препаратов бактериофагов.

Fig. 2. The model of registration mechanisms development in the area of personalized bacteriophages therapeutics.

может стать основой для конверсии принципа магистральной формулы в других странах организации. Подробное описание истории, целей и процедуры внедрения бельгийской стратегии может быть найдено в публикации [23].

Траектория развития механизмов регистрации препаратов медицинских бактериофагов

Как следует из представленных данных, текущий статус законодательства в области обращения персонализированных препаратов бактериофагов в рассмотренных странах варьирует от отсутствия регистрационных механизмов до разработанных на локальном уровне стандартов, позволяющих вводить такие препараты в клиническую практику (рис. 1). На основании опыта государств, рассмотренных в данном обзоре, мы сформулировали следующую модель развития регистрационных процессов в указанной области (рис. 2). Безусловно, такой сценарий действий не является строго детерминированным, и регуляторные органы могут напрямую внедрять успешный зарубежный опыт на национальных фармацевтических рынках. Однако, несмотря на указанные выше процессы гармонизации (например, широкое распространение общего технического документа в регистрационном досье), исторический опыт и сложившиеся десятилетиями парадигмы фармацевтической экспертизы биологических препаратов потребуют от законодательных органов нестандартных решений.

Заключение

Персонализированные препараты бактериофагов являются наиболее перспективным методом терапии устойчивых к антибиотикам инфекций. Несмотря на увеличивающийся интерес к данной тематике

за рубежом, на данный момент большинство рассмотренных стран не располагает регуляторными механизмами, позволяющими регистрировать такие препараты. Однако открытость рынков ряда государств к регистрации препаратов, одобренных к обращению в других странах, и существующие альтернативные подходы регистрации некоторых биопрепаратов могут стать основой для внедрения персонализированной фаготерапии в обозримом будущем.

Литература/References

1. Fleming A. *Penicillin. Nobel lectures, physiology or medicine 1942–1962*. Amsterdam, NL: Elsevier Publishing; 1964.
2. O'Neill J. *Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations*. London: HM Government and Wellcome Trust; 2018.
3. Cisek A.A., Dąbrowska I., Gregorczyk K.P., Wyżewski Z. Phage therapy in bacterial infections treatment: one hundred years after the discovery of bacteriophages. *Curr. Microbiol.* 2017; 74(2): 277–83. <https://doi.org/10.1007/s00284-016-1166-x>
4. International Monetary Fund. *World Economic Outlook: Global Manufacturing Downturn, Rising Trade Barriers*. Washington: International Monetary Fund, Publication Services; 2019.
5. Pirnay J.P., De Vos D., Verbeken G., Merabishvili M., Chanishvili N., Vanechoutte M., et al. The phage therapy paradigm: Prêt-à-porter or sur-mesure? *Pharm. Res.* 2011; 28(4): 934–7. <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0313-5>
6. McCallin S., Oechslin F. Bacterial resistance to phage and its impact on clinical therapy. In: Górski A., Międzybrodzki R., Borysowski J., eds. *Phage Therapy: A Practical Approach*. Cham: Springer International Publishing; 2019: 59–88.
7. Oechslin F. Resistance development to bacteriophages occurring during bacteriophage therapy. *Viruses*. 2018; 10(7): 351. <https://doi.org/10.3390/v10070351>
8. Van Belleghem J.D., Dąbrowska K., Vanechoutte M., Barr J.J., Bollyky P.L. Interactions between bacteriophage, bacteria, and the mammalian immune system. *Viruses*. 2019; 11(1): 10. <https://doi.org/10.3390/v11010010>
9. Hodyra-Stefaniak K., Miernikiewicz P., Drapała J., Drab M., Jonczyk-Matysiak E., Lecion D., et al. Mammalian Host-Versus-Phage immune response determines phage fate in vivo. *Sci. Rep.* 2015; 5: 14802. <https://doi.org/10.1038/srep14802>

10. Fauconnier A. Phage therapy regulation: From night to dawn. *Viruses*. 2019; 11(4): 352. <https://doi.org/10.3390/v11040352>
11. Sullivan T. A tough road: cost to develop one new drug is \$2.6 billion; approval rate for drugs entering clinical development is less than 12%. *Policy and Medicine*. 2019. Available at: <https://www.policymed.com/2014/12/a-tough-road-cost-to-develop-one-new-drug-is-26-billion-approval-rate-for-drugs-entering-clinical-de.html>
12. Todd K. The promising viral threat to bacterial resistance: The uncertain patentability of phage therapeutics and the necessity of alternative incentives. *Duke Law J*. 2018; 68(4): 767–805.
13. Mossialos E., Ge Y., Hu J., Wang L. *Pharmaceutical Policy in China Challenges and Opportunities for Reform*. Copenhagen: WHO; 2016: 1–212.
14. Wu J.Z., Hsu Y.C. Decision analysis on entering the China pharmaceutical market: Perspectives from Taiwanese companies. *Comput. Ind. Eng.* 2018; 125: 751–63. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2018.05.054>
15. de Souza Rp., Guedes H. The compounding pharmacy in Brazil: A pharmacist's perspective. *Int. J. Pharm. Compd.* 2009; 13(1): 87–8.
16. Bertoldi A.D., Wagner A.K., Emmerick I.C.M., Chaves L.A., Stephens P., Ross-Degnan D. The Brazilian private pharmaceutical market after the first ten years of the generics law. *J. Pharm. Policy Pract.* 2019; 12: 18. <https://doi.org/10.1186/s40545-019-0179-9>
17. McCallin S., Sacher J.C., Zheng J., Chan B.K. Current state of compassionate phage therapy. *Viruses*. 2019; 11(4): 343. <https://doi.org/10.3390/v11040343>
18. Slater J.E., Menzies S.L., Bridgewater J., Mosquera A., Zinderman C.E., Ou A.C., et al. The US Food and Drug Administration review of the safety and effectiveness of nonstandardized allergen extracts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129(4): 1014–9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.066>
19. Gandesiri S., Srujana M.P., Reddy Y.P., Rathinavelu M. Assessment of knowledge, attitude and perception towards good pharmacy practice in community pharmacists of India. *World J. Pharm. Res.* 2015; 4990(5): 1738–46.
20. Huys I., Pirnay J.P., Lavigne R., Jennes S., De Vos D., Casteels M., et al. Paving a regulatory pathway for phage therapy. Europe should muster the resources to financially, technically and legally support the introduction of phage therapy. *EMBO Rep.* 2013; 14(11): 951–4. <https://doi.org/10.1038/embor.2013.163>
21. Henein A. What are the limitations on the wider therapeutic use of phage? *Bacteriophage*. 2013; 3(2): e24872. <https://doi.org/10.4161/bact.24872>
22. Scheepers H.P.A., Langedijk J., Neerup Handlos V., Walser S., Schutjens M.H., Neef C. Legislation on the preparation of medicinal products in European pharmacies and the Council of Europe Resolution. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2017; 24(4): 224–9. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2016-001016>
23. Pirnay J.P., Verbeken G., Ceyskens P.J., Huys I., de Vos D., Ameloot C., et al. The magistral phage. *Viruses*. 2018; 10(2): 64. <https://doi.org/10.3390/v10020064>