

РОССИЛЬНА О. В.,
кандидат юридичних наук,
директор
(Клініка персоналізованого
дизайну діагностики і терапії
«Онкотерагностика»)

УДК 349:66

DOI <https://doi.org/10.32842/2078-3736/2022.5.15>

ЮРИДИЧНІ РЕАЛІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ФАРМАКОГЕНОМІКИ ТА ФАРМАКОГЕНЕТИКИ В УКРАЇНІ

У статті досліджено правові аспекти фармакогеноміки та фармакогенетики, а також перспективи їх застосування у юридичній площині в Україні. Вказані напрямки розглядаються в контексті світової тенденції запровадження та розвитку основ персоналізованої медицини. В основу дослідження покладено поняття «фармакогеноміка», змістом якого є дослідження різноманітних генетичних варіацій задля використання цієї інформації в процесі розробки, виготовлення та призначення лікарських засобів з метою зменшення побічних реакцій у людини. Саме такий індивідуалізований підхід лягає в основу персоналізованої фармацевтики.

Проаналізовано основоположні засади здійснення фармацевтичної діяльності в Україні та місце фармакогеноміки в системі чинного законодавства. Воно чітко не визначене, але найбільш наближеним за своїм змістом є до «досліджень та розробок у сфері фармацевтики та біотехнологій у фармацевтиці», що не підпадає під визначені законодавством підвиди ліцензованої діяльності у сфері обігу лікарських засобів. Зміна законодавства з урахуванням концепції фармакогеноміки зумовила би перенаправлення усієї фармацевтичної промисловості. Це б спричинило трансформацію підходів до розробки, затвердження, розповсюдження на ринку та призначення лікарських препаратів. Наразі така індивідуалізація фармакологічної галузі є витратною з економічної точки зору, оскільки потребує поділу населення на невеликі групи з метою розробки лікарських засобів з урахуванням їх генетичних особливостей. Це тягне за собою значні витрати, що пов'язані з розробкою та вузькими клінічними дослідженнями, які є обов'язковою умовою для виведення лікарського препарату на ринок.

Відзначаються позитивні моменти зрушень у нормативно-правовому регулюванні фармацевтичної сфери із прийняттям нового Закону України «Про лікарські засоби», безумовною перевагою якого є адаптація до європейського законодавства у зазначеній галузі. Зокрема, визначення таких понять як «безпека» та «користь/ризик» лікарського засобу наближують чинне законодавство до принципів персоналізованої медицини.

Проаналізовано вплив фармакогеноміки на формування судової практики, а також перспективи запровадження «персоналізованого правосуддя».

Ключові слова: фармакогеноміка, фармакогенетика, персоналізована медицина, фармацевтичне право, медичне право, персоналізоване правосуддя.



Rossylina O. V. Legal realities and prospects of pharmacogenomics and pharmacogenetics in Ukraine

The legal aspects of pharmacogenomics and pharmacogenetics are examined in the article, as well as the prospects of their application in the legal sphere in Ukraine. These directions are considered in the context of the global trend of establishment and development of the basics of personalized medicine. The research is based on the concept of "pharmacogenomics", the essence of which is the investigation of different genetic variations for the use of this information in the process of developing, manufacturing and prescribing medications in order to reduce human adverse events. This individualized approach is the basis of personalized pharmacy.

The fundamental principles of pharmaceutical activity in Ukraine and the place of pharmacogenomics in the system of current legislation are analyzed. It is not clearly defined, but the closest in terms of its content is to "research and development in the field of pharmaceuticals and biotechnologies in pharmaceuticals", which does not fall under the legally defined subtypes of licensed activity in the field of circulation of medicinal products. Changing the legislation to take into account the concept of pharmacogenomics would lead to a transformation of the entire pharmaceutical industry. This would modify approaches to drug development, approval, marketing, and prescribing. Currently, such individualization of the pharmacological industry is unprofitable, as it requires the division of the population into small groups in order to develop medicines taking into account their genetic characteristics. This entails significant costs associated with the development and narrow clinical trials that are a mandatory condition for bringing a medication to the market.

The positive aspects of the legislative changes in the regulatory of the pharmaceutical sphere with the adoption of the new Law of Ukraine "On Medicines" are observed, the undoubted advantage of which is adaptation to European legislation in the specified field. In particular, the definition of such concepts as "safety" and "benefit/risk" of a medicinal product bring the current legislation closer to the principles of personalized medicine.

The influence of pharmacogenomics on the formation of judicial practice, as well as the prospects for the introduction of "personalized justice" were analyzed.

Key words: *pharmacogenomics, pharmacogenetics, personalized medicine, pharmacy law, healthcare law, personalized justice.*

Сфери медичної та фармацевтичної діяльності зазвичай розділяють, оскільки мають значні відмінності у суб'єктно-об'єктному складі, а також в питаннях державного регулювання. Проте для цілей комплексного дослідження сфери персоналізованої медицини, а саме удосконалення лікарської терапії шляхом розробки та застосування «індивідуалізованих» препаратів, необхідно також проаналізувати правовідносини, які складаються у галузі фармації, а саме предметом уваги стане фармакогенетика та фармакогеноміка як новітні напрямки вказаної сфери.

Окремі правові аспекти у фармацевтичній сфері досліджували такі вчені: А. Берзіна, Г. Болдарь, С. Васильєв, З. Гладун, Р. Гревцова, І. Демченко, Л. Дешко, Л. Куш, А. Котвіцька, Р. Майданик, В. Пашков, С. Стеценко, А. Черкашина та інші. Незважаючи на значне соціально-економічне значення фармацевтичної діяльності для вітчизняного та глобального ринку, а також вплив на систему охорони здоров'я загалом, юридичному врегулювання персоналізованої фармацевтики практично не приділено увагу у науковому просторі.

У юридичній літературі існують різні підходи до визначення та розмежування таких понять, як «фармацевтична сфера», «фармацевтична галузь» та «фармацевтична діяльність». Задля досягнення мети дослідження відсутня гостра необхідність розподіляти фармацевтичну сферу та галузь, оскільки, на наш погляд, ці поняття є досить близькими за значенням. У зв'язку з цим пропонуємо розглядати їх як складову частину національної системи



охорони здоров'я, яка являє собою діяльність спеціальних господарюючих суб'єктів (фармацевтичних підприємств, наукових установ, лабораторій, аптечних мереж тощо), пов'язану зі створенням, виробництвом, зберіганням і поширенням лікарських засобів і виробів медичного призначення для належного забезпечення медико-профілактичних закладів і населення якісними та доступними лікарськими засобами з метою збереження та підтримання здоров'я громадян [1, с. 19].

Фармацевтична діяльність як вид господарської діяльності є таким різновидом, що підлягає ліцензуванню. Оскільки законодавець не визначив чітко дефініцію поняття «фармацевтична діяльність», то в юридичній науці є різні підходи. Найбільш широко її визначили А.Б. Берзіна, І.С. Демченко: як діяльність, що пов'язана з обігом лікарських засобів, підготовкою та перепідготовкою кадрів (фахівців), маркетинговими дослідженнями, фармацевтичною опікою, рекламою лікарських засобів, їх реєстрацією та стандартизацією, зберіганням [2, с. 72]. Є й значно звужені підходи. Наприклад, В.А. Волков визначає таку діяльність виключно через поняття «обігу лікарських засобів» [3, с. 35]. Ліцензуванню ж підлягає провадження господарської діяльності з: 1) виробництва лікарських засобів, 2) оптової торгівлі, 3) роздрібної торгівлі лікарськими засобами, 4) імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів) [4]. Враховуючи наведене, ані фармакогеноміка, ані фармакогенетика не є складовою фармацевтичної діяльності, що підлягає ліцензуванню. Найбільш близькою за суттю з нормативно-правової точки зору та відповідно до Класифікатора видів економічної діяльності (КВЕД-2010) [5] є «дослідження та розробка у сфері фармацевтики та біотехнологій у фармацевтиці» (клас 72.1).

Чинне законодавство не оперує поняттями «фармакогенетика» та «фармакогеноміка». Тому варто розпочати дослідження із енциклопедичних визначень. Фармакогенетика (грец. *pharmakon* – ліки, отрута + *genesis* – походження) визначається як розділ медичної генетики і фармакології, що вивчає особливості реакцій організму на лікарські препарати залежно від його генетичних особливостей. Основним завданням фармакогенетики є вивчення цих реакцій, розробка методів їх діагностики, корекції і профілактики [6]. Зокрема, досліджуються відмінності реакцій на лікарські препарати з урахуванням спадковості [7, с. 292]. Цей термін почали використовувати ще у 1957 році. Пізніше з'явився термін «фармакогеноміка» (грец. *pharmakon* – ліки + *genos* – походження) – це наука, що вивчає вплив генетичних чинників на особливості реакції організму на вплив лікарських препаратів. Успіхи у сфері вивчення геному людини створили наукову базу та необхідні технологічні передумови для подальшого прогресу фармакології [8]. Mark A. Rothstein та Phyllis Griffin Epps визначають фармакогеноміку через застосування геномних технологій до розробки та виробництва ліків. Більше розуміння механізму, за яким особи з певним генотипом реагують на препарат, дозволяє виробникам визначити підгрупи населення, які будуть мати найбільшу користь від застосування конкретного препарату [9, с. 228]. Основною ціллю фармакогеноміки є визначення фармакологічної значущості генетичних варіацій серед індивідів і використання цієї інформації у процесі розробки лікарських препаратів, тим самим зменшуючи кількість побічних реакцій на ліки, які травмують та вбивають тисячі людей щороку [10].

Часто досліджувані два поняття використовують одночасно або змішують їх, не розділяючи. У своїй праці К. Lindpaintner висунув припущення, що термін «фармакогенетика» варто використовувати, коли мова йде про відмінності між хворими, а «фармакогеноміка» – про відмінності між речовинами [11]. У будь-якому випадку в контексті нормативно-правового регулювання України обидва терміни можна віднести до категорій фармацевтичної галузі. У юридичному контексті наразі немає доцільності їх роз'єднувати, оскільки навіть серед фахівців у фармацевтиці ще немає остаточного бачення такого розмежування, а законодавство й поготів не визначає жодне з цих понять. За основу буде взято поняття «фармакогеноміка». Для цілей цього дослідження важливим є саме сутність аналізованих категорій, які умовно можна позначити як персоналізована фармацевтика, що є невіддільною частиною персоналізованої медицини, оскільки мають спільні основоположні засади та підходи до діагностики та лікування пацієнтів. Змістовно принциповим є зміна направленості фар-



мацевтичної промисловості, відповідно до якої акцент зміщується на розробку та виробництво лікарських засобів, а значить – більш вузькі клінічні дослідження, коли на передній план виходить значущість генетичних варіацій між індивідами. Це означає поділ населення на невеликі підгрупи з метою розробки лікарських засобів з урахуванням їх генетичних особливостей, що дозволить значно зменшити або уникнути переважної кількості побічних реакцій, а отже – різного роду ушкоджень та смертей.

Виходячи із сутності фармакогеніки та очевидній персоналізованості такого напрямку, фармакогеніка трансформує підходи до розробки, затвердження, розповсюдження на ринку та призначення лікарських засобів, розроблених відповідно до цього підходу.

Щодо юридичного врегулювання, то поняття «фармакогеніка», хоча не є новим для науки та фармацевтичної галузі загалом, нормативно використовувалось лише в Наказі МОЗ від 13.02.2006 р. № 66 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» [12], який втратив чинність на підставі аналогічного Наказу МОЗ від 23.09.2009 р. № 690 [13]. Навіть у попередній редакції Наказу МОЗ від 13.02.2006 р. № 66 фармакогеніка мала місце лише щодо орфанних (рідкісних) захворювань, що є незначною часткою для фармацевтичного ринку загалом.

Основним законодавчим актом у фармацевтичній сфері є новий Закон України «Про лікарські засоби» від 28.07.2022 р. [14]. Прийняття нового закону було обумовлене, перш за все, адаптацією та гармонізацією чинного фармацевтичного законодавства до чинного законодавства ЄС у відповідній галузі. Саме тому структурно та змістовно він є дуже близьким до Директиви № 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради «Кодекс Співтовариства відносно лікарських засобів (для застосування людиною)» [15]. Крім того, відповідно до пояснювальної записки до законопроекту прийняття нового закону переслідувало такі цілі щодо врегулювання правовідносин у сфері лікарських засобів: створення, фармацевтичної розробки, доклінічних досліджень, клінічних випробувань (досліджень), державної реєстрації лікарських засобів, виробництва, виробництва (виготовлення) в умовах аптеки, призначення, застосування, імпорту, оптової та роздрібною торгівлі, дистанційної торгівлі, контролю якості, здійснення фармаконагляду та визначення прав та обов'язків юридичних і фізичних осіб, а також повноважень органів державної влади і посадових осіб у відповідній сфері.

Новий закон оперує такими поняттями як «безпека» і «користь/ризик», що є безумовною перевагою та однією з фундаментальних його основ. Проте ці категорії в межах законодавства мають значення досить знеособлене. Наприклад, у п. 94 ч. 1 ст. 2 Закону України «Про лікарські засоби» співвідношення «користь/ризик» лікарського засобу визначається як оцінка позитивного терапевтичного ефекту від застосування лікарського засобу відносно будь-яких ризиків, пов'язаних з якістю, безпекою чи ефективністю лікарського засобу, що можуть мати негативні наслідки для здоров'я пацієнтів чи суспільного здоров'я. У вказаному визначенні, та й загалом, у згаданому законі, окрім очевидних його переваг та прогресивності, не враховано індивідуалізований підхід при застосуванні певних лікарських засобів окремими пацієнтами, з урахуванням, зокрема, їх генетичних особливостей. Також відсутня вимога фіксації в межах системи фармаконагляду таких особливостей та відповідного алгоритму дій.

У зв'язку з цим виникає питання, чи має нести відповідальність фармацевтична компанія – виробник лікарського засобу за несприятливі наслідки для організму людини у результаті його застосування? Чи це відповідальність виключно лікаря? Для уникнення відповідальності таке фармацевтичне підприємство може вказати застереження до застосування відповідного лікарського засобу щодо необхідності пройти молекулярно-генетичне тестування перед використанням такого препарату. Проте наразі така нормативна вимога відсутня.

У юридичній спільноті широко почалось обговорення ролі фармакогеніки в процесі судового розгляду після гучної справи про смерть дитини в результаті накопичення певного препарату в організмі дитини та його токсичний вплив, що призвело до летального наслідку [16]. У результаті посмертної токсикологічної експертизи було встановлено високі



концентрації флуоксетину та норфлуоксетину, а за допомогою фармакогеноміки було виявлено слабкий генотип метаболізатора CYP2D6, що призвело до накопичення та токсичності флуоксетину. Також були інші випадки та дослідження, що підтверджують індивідуальне сприйняття кожним організмом людини однакового лікування [17; 18; 19]. Таким чином, шляхом практичного застосування, зокрема, в межах судового розгляду, було встановлено, що персоналізоване правосуддя доповнює персоналізовану медицину та практику трансляційної медицини [20; 21; 22].

Вперше озвучив концепцію персоналізованого правосуддя Steven HY Wong на міжнародній конференції у 2007 році [20]. Вчений зазначав, що майбутнє правозастосування може включати молекулярну візуалізацію та аналізи – геномні, протеомні, метаболомічні та епігенетичні/імпринтомічні. Такий напрямок як персоналізоване правосуддя є складним і мультидисциплінарним, а також потребує комплексного підходу та відповідного рівня підготовки і кваліфікації фахівців. Як зазначає автор цієї доктрини, концепція персоналізованого правосуддя вже стає реальністю, щоб підвищити рівень безпеки для пацієнтів та підтримувати соціальну юстицію, а тому має свої переваги та недоліки [23]. До переваг використання фармакогеноміки як додаткового біомаркера в персоналізованому правосудді належать: 1) ДНК стабільна навіть після смерті; 2) вона забезпечує індивідуальний підхід для оцінки реакції організму на вживання відповідного препарату; 3) це може допомогти при дослідженні концентрацій лікарських засобів у посмертній токсикології та сертифікації смерті від вживання таких препаратів; 4) вона може оцінити стан пацієнта; 5) термін виконання підходить для судово-медичних експертиз; 6) вартість фармакогеноміки є «низькою» порівняно з юридичним врегулюванням спорів, що виникають внаслідок шкоди, заподіяної здоров'ю через неправильне лікування. До недоліків вчений відносить: 1) дані доступні для клінічних випадків, але обмежені для посмертних випадків; 2) правове тлумачення є складним через його комплексність; 3) лікарські інгібітори, індуктори ферментів і фактори зовнішнього середовища ускладнюють інтерпретацію; 4) вона не враховує посттрансляційні зміни; 5) в обміні речовин беруть участь численні ферментні системи.

Висновки. Фармакогеноміка та фармакогенетика є складовими фармацевтичної діяльності у широкому значенні цього поняття, які проте не охоплюються чинним нормативно-правовим регулюванням. Вказані напрямки посідають чільне місце у системі персоналізованої медицини, зокрема, «очолюють» нішу індивідуалізованого терапевтичного лікування.

Практична необхідність розвитку та законодавчого врегулювання фармакогеноміки було доведено судовими розглядом відповідних судових справ. Низка таких справ може призвести до інших – економічних – питань. Зокрема, щодо ефективності лікування хворих тими лікарськими засобами, закупівля яких фінансується, зокрема, за рахунок коштів з державного бюджету. Крім того, відкритим для подальших досліджень залишається питання відповідальності як лікарів, так представників підприємств, установ та організацій фармацевтичної галузі у випадку відсутності належного врахування генетичних особливостей окремих пацієнтів та/або їх груп.

Список використаних джерел:

1. Алексєєва І.М., Алексєєв О.Г., Аніщенко М.А., Гамбург Л.С., Скріпкін С.В. Фармацевтичне право в системі права: проблеми предметної та галузевої приналежності. *Порівняльно-аналітичне право*. 2018. № 1. С. 18–21.
2. Берзіна А.Б., Демченко І.С. Основні підходи до визначення поняття «фармацевтична діяльність». *Вчені записки ТНУ імені В.І. Вернадського*. 2020. № 2. С. 69-73.
3. Волков В.А. Сфери обігу лікарських і наркотичних засобів як об'єкти адміністративно-правового регулювання. *Право і безпека*. 2016. № 4 (63). С. 34–40.
4. Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібної торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів) : Постанова Кабінету Міністрів України від 30.11.2016 р. № 929. *Урядовий кур'єр*. 20.12.2016 р. № 240.



5. Класифікація видів економічної діяльності ДК 009:2010 : Наказ Державного комітету України з питань технічного регулювання та споживчої політики № 457 від 11 жовтня 2010 року (зі змінами). *Бухгалтер*. 2011. № 44.
6. Фармакогенетика. Фармацевтична енциклопедія. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/283/farmakogenetika>.
7. Мунир Пирмохамед и Грэхем Льюис Фармакогенетика и фармакогеномика: влияние на разработку лекарственных средств и медицинскую помощь. *Регулирование фармацевтического сектора в Европе: ради эффективности, качества и равенства*. Всемирная организация здравоохранения, 2004. – С. 290-308.
8. Фармакогеноміка. Фармацевтична енциклопедія. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/284/farmakogenomika>.
9. Rothstein MA, Epps PG. Ethical and legal implications of pharmacogenomics. *Nat Rev Genet*. 2001. Mar;2(3):228-31.
10. Lazarou, J., Pomeranz, B. H. & Corey, P. N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a metaanalysis of prospective studies. *J. Am. Med. Assoc.* 1998. #279. 1200–1205.
11. Lindpaintner, K. Pharmacogenetics and the future of medical practice. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2002. # 54: 221–30.
12. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики : Наказ МОЗ України від 13.02.2006 р. № 66. *Офіційний вісник України*. 2006. № 11. С. 285.
13. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики : Наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690. *Офіційний вісник України*. 2009. № 87. С. 95.
14. Про лікарські засоби : Закон України від 28.07.2022 р. № 2469-IX. *Голос України*. 2022. 18 серп. (№ 169).
15. Кодекс Співтовариства відносно лікарських засобів (для застосування людиною) : Директива № 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради. *Офіційний вісник Європейських Співтовариств*. 2001. L 311. С. 67.
16. Sallee FR, DeVane CL, Ferrell RE. Fluoxetine-related death in a child with cytochrome P-450 2D6 genetic deficiency. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2000. # 10. Pp. 327–334.
17. Cote JF, Kirzin S, Kramar A et al. UGT1A1 polymorphism can predict hematologic toxicity inpatients treated with irinotecan. *Clin. Cancer Res.* 2007. # 13. Pp. 3269–3275.
18. Mallal S, Phillips E, Carosi G et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N. Engl. J. Med.* 2008. # 358. Pp. 568–579.
19. Chung WH, Hung SI, Hong HS et al.: Medical genetics: a marker for Stevens–Johnson syndrome. *Nature*. 2004. # 428. P.486.
20. Wong SH. Pharmacogenomics and personalized medicine for drug addiction and toxicology: towards personalized justice? Presented at: *11th Asian Pacific Congress of Clinical Biochemistry*. Beijing, China, 14–19 October 2007.
21. Wong SHY, Happy C: Personalized justice, translational pharmacogenomics and personalized medicine – relevant to the forensic sciences? *Tox. Talk*. 2009. # 33. Pp. 22–23.
22. Wong SH, JM Jentzen, RZ Shi., the Forensic Pathology/Toxicology Methadone Pharmacogenomics Study Group (FPTMPGxSG). Personalized medicine enabling personalized justice: methadone pharmacogenomics as an adjunct – for molecular autopsy, and for addiction and driving under the influence of drugs (DUID). *Clin. Chem. Lab. Med.* 2008. # 46. A118.
23. Steven HY Wong, Christopher Happy, Dan Blinka et al. From personalized medicine to personalized justice: the promises of translational pharmacogenomics in the justice system. *Pharmacogenomics*. 2010. 11:6. Pp. 731-737.

