

Доклиническая разработка генотерапевтических препаратов.

Регламентирующие документы.

Стратегия. Экспериментальные модели.

**Потенциальные риски при использовании
генотерапевтических препаратов. Токсичность.**

Дисциплина выбора

«Иммунобиологические и генотерапевтические препараты»

Нормативно-правовая и методологическая база доклинических исследований генно-терапевтических лекарственных препаратов (ГТЛП)

- Постановление Правительства Российской Федерации от 22.04.2019 № 479 «Об утверждении Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2027 годы»
- Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», в котором содержится определение биологических лекарственных препаратов, подклассом которых являются ГТЛП
- Федеральный закон Российской Федерации от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах».

Таким образом, национальная процедура регистрации предусматривает разделение препаратов на ГТЛП и биомедицинские клеточные продукты. Принципиальные различия государственной регистрации препаратов ГТ в соответствии с Федеральными законами № 61-ФЗ и № 180-ФЗ заключаются в видах и последовательности этапов экспертизы. Однако отечественные руководства не содержат рекомендаций по изучению ГТЛП и не могут служить ориентиром для разработки программы доклинических исследований.

Специальные руководства Европейского агентства по лекарственным средствам

Аспекты программы доклинических исследований ГТЛП <i>Aspects of GTMP non-clinical development programmes</i>	Документ <i>Document</i>
Биораспределение <i>Biodistribution</i>	ICH guideline S12 on nonclinical biodistribution considerations for gene therapy products (EMA/CHMP/ICH/318372/2021) General principles to address virus and vector shedding. ICH considerations (EMA/CHMP/ICH/449035/2009)
Перед первым применением у человека <i>Preclinical studies (before the first clinical use)</i>	Guideline on the non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products (EMA/CHMP/GTWP/125459/2006, 30 May 2008)
Репродуктивная токсичность <i>Reproductive toxicity</i>	Guideline on non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors (EMA/273974/2005, 16 November 2006) General principles to address the risk of inadvertent germline integration of gene therapy vectors. ICH considerations (CHMP/ICH/469991/2006)
Риск для окружающей среды <i>Environmental safety</i>	Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene therapy medicinal products (EMA/CHMP/GTWP/125491/2006, 30 May 2008) General principles to address virus and vector shedding. ICH considerations (EMA/CHMP/ICH/449035/2009)
Модификация продукта разработки <i>Design modification of GTMPs</i>	Reflection paper on design modification of gene therapy medicinal products during development (CAT/GTWP/44236/2009, 14 December 2011)
Рекомбинантные аденоассоциированные вирусные векторы <i>Recombinant adeno-associated viral vectors</i>	Reflection paper on quality, non-clinical and clinical issues related to the development of recombinant adeno-associated viral vectors (EMA/CHMP/GTWP/587488/2007 Rev. 1, 24 June 2010)
Онколитические вирусные векторы <i>Oncolytic viral vectors</i>	Oncolytic viruses (EMA/CHMP/ICH/607698/2008)
Лентивирусные векторы <i>Lentiviral vectors</i>	Guideline on development and manufacture of lentiviral vectors (CHMP/BWP/2458/03, 26 May 2005)

Примечание. ГТЛП – генотерапевтический лекарственный препарат; ICH – Международный совет по гармонизации.
Note. GTMP, gene therapy medicinal product; ICH, International Council for Harmonisation.

Регламентирующие документы (FDA)

Guidance for Industry

Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products

Additional copies of this guidance are available from the Office of Communication, Outreach and Development (OCOD), (HFM-40), 1401 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852-1448, or by calling 1-800-835-4709 or 301-827-1800, or e-mail ocod@fda.hhs.gov, or from the Internet at <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

For questions on the content of this guidance, contact OCOB at the phone numbers or e-mail address listed above.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
November 2013

Руководство для промышленности
Пояснительная записка по качеству
неклинических и клинических подходов при
разработке препаратов на основе
рекомбинантных адено-ассоциированных
векторов. Доклиническая оценка исследуемых
препаратов для клеточной терапии и
генотерапевтических препаратов

24 June 2010
EMEA/CHMP/GTWP/587488/2007 Rev. 1
Committee for the Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Reflection paper on quality, non-clinical and clinical issues
related to the development of recombinant adeno-
associated viral vectors

Draft Agreed by BWP/SWP/EWP/PhVWP/VWP	December 2008 - January 2009
Draft Agreed by GTWP	January 2009
Draft Agreed by CAT	February 2009
Adoption by CHMP for release for consultation	19 March 2009
End of consultation (deadline for comments)	30 September 2009
Agreed by GTWP/BWP	March-May 2010
Adoption by CAT	June 2010
Adoption by CHMP	24 June 2010

Keywords	<i>Adeno-associated virus, self complementary adeno-associated virus, recombinant adeno-associated virus, production systems, quality, non-clinical, clinical, follow-up, tissue tropism, germ-line transmission, environmental risk, immunogenicity, biodistribution, shedding, animal models, persistence, reactivation, advanced therapy medicinal product, gene therapy medicinal product</i>
----------	---

Пояснительная записка
по качеству
неклинических и
клинических подходов
при разработке
препаратов на основе
рекомбинантных
адено-ассоциированных
векторов

London, 16 November 2006
Doc. Ref. EMEA/273974/2005

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)

GUIDELINE ON NON-CLINICAL TESTING FOR INADVERTENT GERMLINE
TRANSMISSION OF GENE TRANSFER VECTORS

DRAFT AGREED BY SAFETY WORKING PARTY	September 2005
DRAFT AGREED BY GENE THERAPY WORKING PARTY	October 2005
ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	November 2005
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	May 2006
AGREED BY SAFETY WORKING PARTY	September 2006
AGREED BY GENE THERAPY WORKING PARTY	October 2006
ADOPTION BY CHMP	November 2006
DATE FOR COMING INTO EFFECT	May 2007

Руководство по не клинической оценке
возможности вертикального переноса
векторов

London, 24 April 2001
CPMP/BWP/3088/99

COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS
(CPMP)

NOTE FOR GUIDANCE ON THE QUALITY, PRECLINICAL AND
CLINICAL ASPECTS OF GENE TRANSFER MEDICINAL
PRODUCTS

DISCUSSION IN THE BIOTECHNOLOGY WORKING PARTY (BWP)	June – December 1999
DISCUSSION IN THE SAFETY WORKING PARTY (SWP)	June 1999
DISCUSSION IN THE EFFICACY WORKING PARTY	July – November 1999
TRANSMISSION TO CPMP	December 1999
RELEASE FOR CONSULTATION	December 1999
DEADLINE FOR COMMENTS	June 2000
DISCUSSION IN THE EFFICACY WORKING PARTY (EWP)	September 2000
DISCUSSION IN THE SAFETY WORKING PARTY (SWP)	February 2001
DISCUSSION IN THE BIOTECHNOLOGY WORKING PARTY (BWP)	March 2001
WRITTEN PROCEDURE WITH SAFETY WORKING PARTY (SWP)	April 2001
TRANSMISSION TO CPMP	April 2001

Примечание к руководству по
качеству не клинических и
клинических испытаний для
генотерапевтических продуктов

London 30 May 2008
EMEA/CHMP/GTWP/125459/2006

COMMITTEE FOR THE MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)

GUIDELINE ON THE NON-CLINICAL STUDIES REQUIRED BEFORE FIRST CLINICAL
USE OF GENE THERAPY MEDICINAL PRODUCTS

DRAFT AGREED BY GENE THERAPY WORKING PARTY	February 2007
DRAFT AGREED BY SAFETY WORKING PARTY	February 2007
ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	March 2007
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	September 2007
AGREED BY GENE THERAPY WORKING PARTY	April 2008
AGREED BY SAFETY WORKING PARTY	March 2008
ADOPTION BY CHMP	May 2008
DATE FOR COMING INTO EFFECT	November 2008

KEYWORDS gene therapy medicinal products, non clinical studies, first clinical use

Руководство по не клиническим исследованиям,
которые должны быть проведены до первого
введения генотерапевтических препаратов

Федеральный закон от 12.04.2010 г.
№ 61-ФЗ «Об обращении
лекарственных средств»,
генотерапевтические ЛП

Федеральный закон от 23.06.2010 г.
№ 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных
продуктах»,
генетически-модифицированные клетки

**Экспертиза документов
для получения разрешения
на проведение клинических
исследований, этическая экспертиза**
(не более 30 р.д. /не более 10 по
ускоренной процедуре/ со дня
получения задания экспертным
учреждением)

Биомедицинская экспертиза (1 этап):
**Экспертиза качества и
экспертиза документов для получения
разрешения на проведение клинических
исследований, этическая экспертиза**
(не более 100 р.д. со дня получения задания
экспертным учреждением)

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Экспертиза качества и экспертиза
отношения ожидаемой пользы к
возможному риску применения**
(не более 110 р.д. /не более 60 по
ускоренной процедуре/ со дня
получения задания экспертным
учреждением)

Биомедицинская экспертиза (2 этап):
**Экспертиза эффективности и экспертиза
отношения ожидаемой пользы к
возможному риску применения по
результатам КИ**
(не более 25 р.д. со дня получения задания
экспертным учреждением)

Ускоренная процедура экспертизы применяется в отношении (статья 26 ФЗ-61):
орфанных ЛП; первых трех ЛП, регистрируемых в РФ в качестве воспроизведенных; ЛП,
предназначенных исключительно для применения несовершеннолетними гражданами

Стратегия доклинической оценки

- ✓ Изучение фармакодинамической активности на экспериментальной модели конкретной патологии
- ✓ Биораспределение
- ✓ Рекомендация о начальной схеме эскалации дозы и дозы для использования в предлагаемом доклиническом испытании
- ✓ Идентификация потенциальных целевых органов токсичности
- ✓ Идентификация потенциальных целевых органов биологической активности
- ✓ Определение конкретных критериев отбора животных

Программа доклинических исследований безопасности, необходимых для государственной регистрации разных типов лекарственных препаратов в РФ и ЕС

Вид стандартных исследований <i>Type of standard studies</i>	Необходимость включения исследования в программу доклинического изучения <i>Necessity of the study in the non-clinical safety programme</i>		
	Низкомолекулярные синтетические лекарственные препараты <i>Small molecules</i>	Высокомолекулярные биологические лекарственные препараты (но не ГТЛП) <i>Biologicals (other than GTMPs)</i>	ГТЛП <i>GTMPs</i>
Токсикокинетика <i>Toxicokinetics</i>	+	+	-*
Фармакологическая безопасность <i>Safety pharmacology</i>	+	+**	+**
Общетоксическое действие <i>General toxicity</i>	+	+	+
Репродуктивная токсичность <i>Reproductive toxicity</i>	+***	+***	+***
Генотоксичность <i>Genotoxicity</i>	+	-	-
Канцерогенность <i>Carcinogenicity</i>	+****	-	-
Местнораздражающее действие <i>Local tolerance</i>	+**	+**	+**
Другие исследования токсичности <i>Other toxicity studies</i>	Фотобезопасность, иммунотоксичность и аллергенность, сенсибилизация, гемолитическая активность, потенциал лекарственной зависимости и т.д. <i>Photosafety, immunotoxicity and allergenicity, sensitisation, haemolytic activity, abuse potential, etc.</i>	Иммуногенность и иммунотоксичность, перекрестная реактивность, гемолитическая активность, провоспалительный цитокиновый шторм и т.д. <i>Immunogenicity and immunotoxicity, cross-reactivity, haemolytic activity, pro-inflammatory cytokine storm, etc.</i>	Иммуногенность и иммунотоксичность, вертикальный перенос генов, инсерционный мутагенез и онкогенный потенциал, провоспалительный цитокиновый шторм и т.д. <i>Immunogenicity and immunotoxicity, vertical germline transmission, insertional mutagenesis and oncogenic potential, pro-inflammatory cytokine storm, etc.</i>
Оценка безопасности примесей и продуктов деградации <i>Safety assessment of impurities and degradation products</i>	+	+	+
Экотоксичность <i>Ecotoxicity</i>	-	-	+

Примечания:

«+» — требуется проведение исследования;

«-» — не требуется проведение исследования.

* требуется проведение исследований биораспределения.

** могут быть включены в исследования общей токсичности.

*** зависит от свойств препарата, показаний к применению и целевой популяции пациентов.

**** зависит от области применения.

Экспериментальная модель

Экспериментальная модель патологии должна быть высокоспециализированной и валидированной, а объединенные исследования специфической активности и биораспределения проведены с соблюдением принципов надлежащей лабораторной практики (GLP)

- **Выбор вида животных**

- Видовая специфичность продукта
- *Важно понимание того, насколько продукт трансгена будет иммуногенным для выбранного вида животных.*
- *Возможно использование соответствующего гена животных при проведении исследования.*

Базовые исследования

- 1. Фармакодинамика** (*in vitro*, *in vivo* - контроль экспрессии трансгена, оценка экспрессии в подходящих органах и тканях; если предполагается наличие абберантных продуктов должно быть проведено последовательное исследование)
- 2. Биораспределение** (анализируется набор органов и тканей / биологических жидкостей, включающий головной и спинной мозг (шейный, грудной и поясничный отделы), печень, почки, легкие, сердце, селезенку, надпочечники, половые железы, ткани места введения и кровь, который может быть уменьшен только при отсутствии системного воздействия ГТЛП)
- 3. Токсичность и безопасность**
 - *Общая токсичность*
 - *Репродуктивная* (оценка фертильности, эмбриофетальной и постнатальной токсичности исходя из вида и механизма действия препарата, показаний к медицинскому применению и популяции пациентов)
 - *Генотоксичность*

Потенциальные риски при использовании генотерапевтических препаратов

- Биораспределение вектора/вируса в нецелевые органы
- Уровень вирусной репликации и персистенции в нецелевых органах и тканях
- Неадекватная активация иммунной системы
- Опасность инсерционного мутагенеза и/или исследование онкогенности
- Генетическая модификация клеток
- Риск для окружающей среды (*выделение в окружающую среду векторных частиц, образование рекомбинантных вирусов во время производства или после инфузии ГТЛП, инсерционный мутагенез, токсические эффекты невирусных векторов определяющихся небиоразлагаемой природой некоторых из этих соединений (прежде всего неорганических)*)

Клинические исследования препаратов генной терапии



Препараты генной терапии, разрешенные к применению

Препараты	Страна	Вектор	Год	Стоимость курса лечения
<i>Генная терапия in vivo</i>				
Gendicine	Китай	Аденовирус	2003	н.д.
Oncorine			2005	
Glybera	ЕС	Аденоассоциированный	2012–2017*	1,2 млн. долл.
Imlygic	ЕС, США	Вирус простого герпеса	2015	65 тыс. долл.
Luxturna	США, ЕС	Аденоассоциированный	2017, 2018	850 тыс. долл.
Неоваскулген	Россия	Плазмидная ДНК	2011	Около 100 тыс. руб./уп.
<i>Генная терапия ex vivo</i>				
Strimvelis	ЕС	Ретровирус (гаммаретровирус, лентивирус)	2016	665 тыс. долл.
Kymriah	США, ЕС		2017, 2018	475 тыс. долл.
Yescarta				373 тыс. долл.

Аспекты регулирования ГТП

Этап	Kymriah	Yescarta	Luxturna	IMLYGIC
Консультации в рамках предварительного рассмотрения	2 (2013, 2014 гг.)	—	1 (2005 г.)	—
Заявка на исследование нового ЛС (IND)	2014 г.	2014 г.	2007 г.	2008 г. (III фаза КИ)
Присвоение статуса препарата для лечения орфанного заболевания	2014 г.	2014 г., 2016 г.	2016 г.	2011 г.
Присвоение статуса: Fast Track designation (FTd)/ Breakthrough Therapy designation	2016 г. (BTd)	2015 г. (BTd)	2014 г. (BTd)	2011 г. (FTd)
Количество промежуточных встреч (pre-BLA) с регуляторным органом (предоставление и оценка промежуточных результатов ДКИ и КИ)	5 (3 — 2016 г., 2 — 2017 г.)	4 (2 — 2016 г., 2 — 2017 г.)	3 (1 — 2016 г., 2 — 2017 г.)	5 (3 — 2014 г., 2 — 2015 г.)
Заявка на регистрацию (BLA)	28.03.2017	31.03.2017	14.07.2017	11.2014
Регистрация препарата	03.10.2017	29.11.2017	12.01.2018	04.2015
Период активного регулирования	4,5 года	3 года	более 12 лет	более 7 лет