
Доклиническая разработка генотерапевтических препаратов

Алексей Александров

Руководитель отдела экспериментальной биологии

06.07.2021

Проблемы при проведении доклинической разработки генотерапевтических препаратов

- Труднодоступность экспериментальных моделей для оценки эффективности;
- Отсутствие отечественной регламентирующей документации.



Зарубежные регламентирующие документы

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 OCOD 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
Доклиническая оценка исследуемых
препаратов для клеточной терапии и
генотерапевтических препаратов



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

22 March 2018
EMA/CAT/80183/2014
Committee for Advanced Therapies (CAT)

Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects
of gene therapy medicinal products

Draft agreed by CAT drafting group	April 2014
Draft agreed by BWP and SWP	May 2014
Draft agreed by guideline consistency group	February 2015
Adoption by CAT	February 2015
Adoption by CHMP for release for consultation	March 2015
End of consultation (deadline for comments)	31 August 2015
Draft agreed by CAT drafting group	July 2017
Draft agreed by BWP	July 2017
Draft agreed by SWP	October 2017
Draft agreed by guideline consistency group	February 2018
Adoption by CAT	February 2018
Adoption by CHMP	March 2018

This guideline replaces the note for guidance on quality, non-clinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products (CPMP/BWP/3088/99)

Keywords	<i>Gene therapy medicinal products, advanced therapy medicinal products, quality, non-clinical, clinical.</i>
----------	---

30 Churchill Place • Canary Wharf • London E14 5EU • United Kingdom
Telephone +44 (0)20 3660 6000 Facsimile +44 (0)20 3660 5555
Send a question via our website www.ema.europa.eu/contact



© European Medicines Agency, 2018. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

Руководство по аспектам качества,
неклинических и клинических испытаний
для генотерапевтических продуктов

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

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 неклиническим исследованиям, которые должны быть проведены до первого применения генотерапевтических препаратов у человека

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 неклинической оценке возможности вертикального переноса векторов

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 вопросам качества, неклинических и клинических исследований при разработке препаратов на основе рекомбинантных аденоассоциированных векторов

Стратегия доклинической оценки

- Показанная фармакодинамическая активность на экспериментальной модели заболевания
- Биораспределение
- Рекомендация о начальной схеме эскалации дозы и дозы для использования в предлагаемом клиническом испытании
- Идентификация потенциальных целевых органов токсичности
- Идентификация потенциальных целевых органов биологической активности
- Определение конкретных критериев отбора пациентов



Экспериментальная модель

В соответствии с положениями

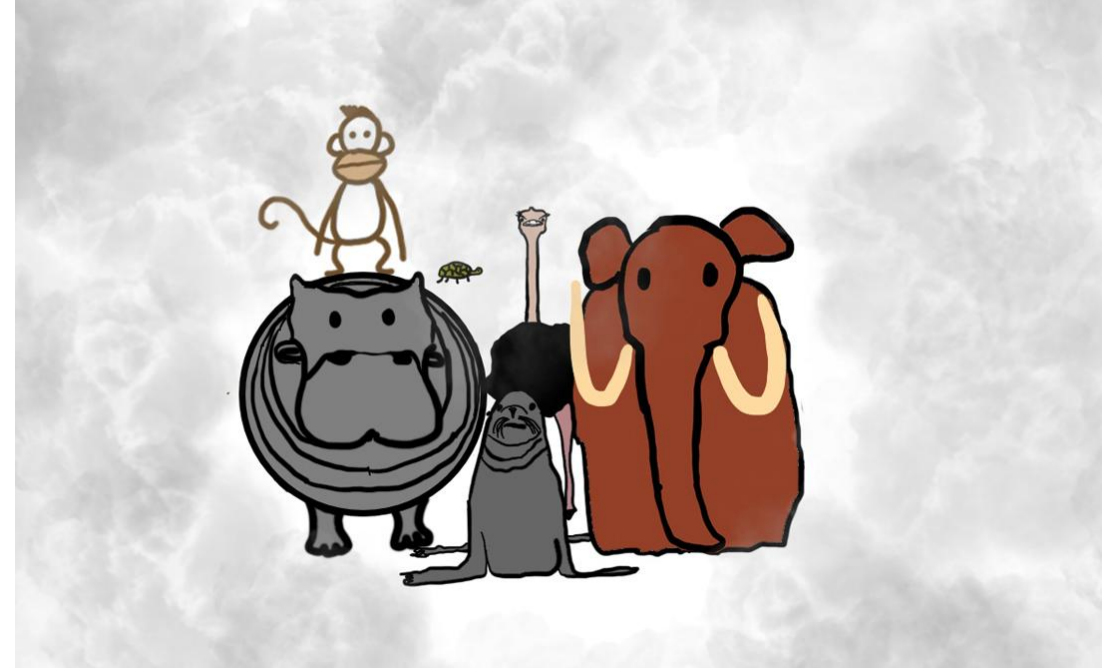
Reflection paper on quality, non-clinical and clinical issues related to the development of recombinant adeno-associated viral vectors

Выбор вида животных

Видовая специфичность вектора

Биораспределение человеческих серотипов вируса может отличаться у разных видов животных.

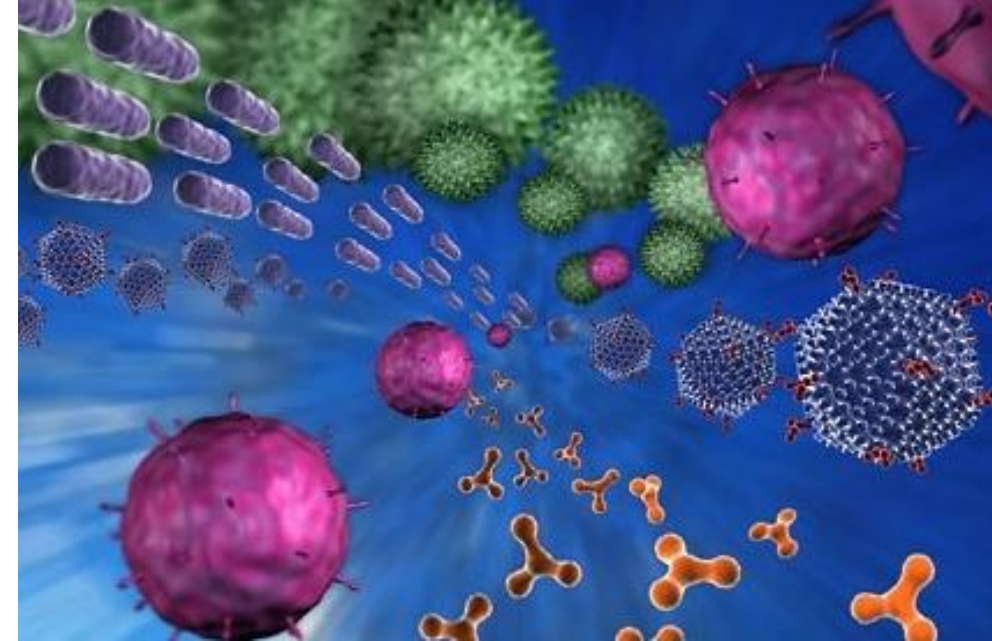
Использование серотипов вируса к которому чувствителен выбранный вид животных может быть более приемлемым, чем использование серотипа, который будет использован в клинических исследованиях.



Экспериментальная модель

В соответствии положениями

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



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

- Фармакодинамика
- Биораспределение
- Токсичность и фарм. безопасность
 - Общая токсичность
 - Репродуктивная токсичность
 - Генотоксичность/Туморогенность



Исследование фармакодинамики

- Исследование ФД
 - *in vitro*
 - *in vivo* (на модели заболевания или гомологичной модели)
- Контроль экспрессии трансгена, оценка экспрессии в релевантных органах и тканях
- Если данные о профиле качества не позволяют исключить синтез aberrантных продуктов, должно быть проведено исследование их наличия и последствий их синтеза



Исследование фармакокинетики. Биораспределение

- Должны быть представлены данные по всем органам (как целевым, так и не являющимся таковыми)
- Должны быть представлены данные по персистенции продукта трансгена
- Используемая доза должна соответствовать таковой при клиническом использовании с достаточным запасом безопасности (например КБ = 10)

Кровь	Лимфатические узлы	Молочные железы	Слюнные железы	Мышцы скелетные	Позвонки
Гипофиз	Тимус	Трахея	Легкие	Сердце	Спинной мозг
Аорта	Щитовидная железа	Пищевод	Желудок	Тонкий кишечник	Кожа
Толстый кишечник	Печень	Поджелудочная железа	Селезенка	Почки	Хрящ
Надпочечники	Мочевой пузырь	Простата	Придаток семенника	Семенные пузырьки	Гортань
Яичники	Вагина	Мозг	Периферические нервы	Глаза и зрительный нерв	Язык

Потенциальные риски при использовании генотерапевтических препаратов



- Биораспределение вектора/вируса в нецелевые органы
- Уровень вирусной репликации и персистенции в нецелевых органах и тканях
- Неадекватная активация или супрессия иммунной системы
- Опасность инсерционного мутагенеза и/или онкогенности
- Риск проникновения вектора в половые клетки
- Риск горизонтального переноса репликационно-компетентных векторов

Исследование токсичности

- Должен использоваться путь и способ введения, соответствующий таковому при клиническом применении
- Используемые дозы должны обеспечивать запас безопасности при применении у человека
- Должны использоваться релевантные виды животных
- Если в клинике препарат будет вводиться однократно, достаточно проведения исследования только токсичности при однократном введении

Другие виды токсичности

- Исследование интеграции
- Исследование местнораздражающего действия
- Исследование иммуногенности
- Исследование иммунотоксичности (для препаратов, оказывающих влияние на иммунную систему)
- Репродуктивная токсичность (проводится только в случае, если при исследовании биораспределения показано наличие вектора в гонадах)
- Оценка риска окружающей среде

Пример программы доклинических испытаний

Вид исследования	Способ введения	Доза(ы)
Исследование активности препарата	в/в однократно	плацебо ЭТД* 10x ЭТД
Фармакологическая безопасность (исследование не запланировано)	-	-
Исследование фармакокинетики (биораспределения) на мышах	в/в однократно	ЭТД 10x ЭТД
Исследование иммуногенности. Будет проводиться в рамках исследований активности и биораспределения препарата. Будут определены антитела, связывающие продукт трансгена и белки капсида.	в/в однократно	ЭТД 10x ЭТД

* Эквивалент терапевтической дозы

Пример программы доклинических испытаний

Исследование токсичности при однократном введении приматам. В рамках исследования будет проведена оценка биораспределения.	в/в однократно	плацебо ЭТД 10x ЭТД
Исследование токсичности при многократном введении (исследование не запланировано)	-	-
Генотоксичность (исследование не запланировано)	-	-
Канцерогенность (исследование не запланировано)	-	-
Репродуктивная токсичность (в случае показанного биораспределения в гонадах)	в/в однократно	плацебо ЭТД 10x ЭТД
Местно-раздражающее действие (будет проведено в рамках оценки токсичности при однократном введении)	в/в однократно	плацебо ЭТД 10x ЭТД
Оценка риска для окружающей среды (исследование будет проведено в рамках исследований биораспределения)	в/в однократно	плацебо ЭТД 10x ЭТД

The image features a 3D anatomical model of a human spine, showing the vertebrae and intervertebral discs in a light tan color. The spine is positioned diagonally across the frame. In the background, a blue DNA double helix is visible, along with several glowing blue circular spots. The overall background is a dark blue gradient.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!