Доклиническая разработка генотерапевтических препаратов

Яков Юрьевич Устюгов

20 апреля 2018 года

©BIOCAD 2017

BIOCAD
Biotechnology Company

Проблемы при проведении доклинической разработке генотерапевтических препаратов

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

Зарубежные 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 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

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	*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*

Пояснительная записка по качеству неклинических и клинических подходов при разработке препаратов на основе рекомбинантных аденоассециированных векторов

European Medicines Agency
Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

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 неклинической оценке возможности вертикального переноса векторов

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Evaluation of Medicines for Human Use

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 неклинических и клинических испытаний для генотерапевтических продуктов

European Medicines Agency

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 неклиническим исследованиям, которые должны быть проведены до первого введения генотерапевтических препаратов

©

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

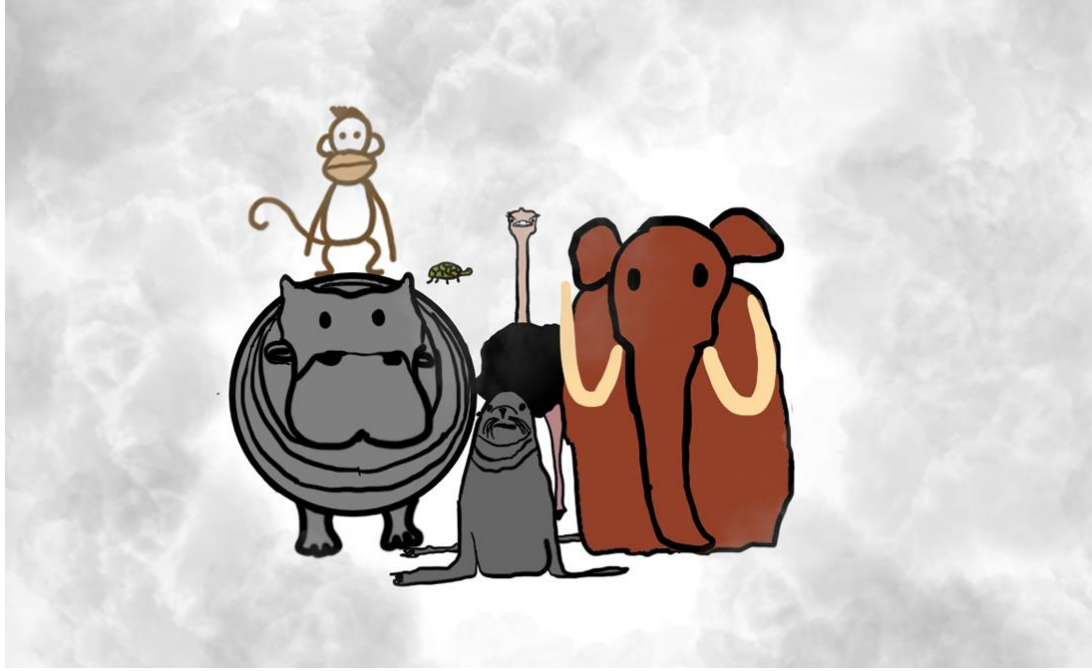
Экспериментальная модель

В соответствии 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.

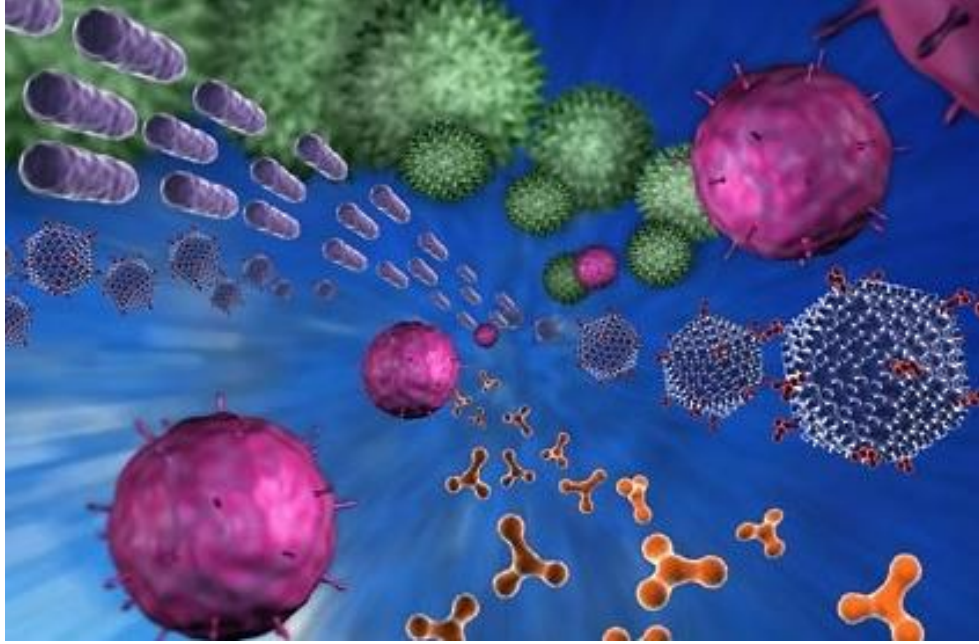
Использование серотипов вируса к которому чувствителен выбранный вид животных может быть более приемлемым, чем использование серотипа, который будет использован в клинических исследованиях.

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 безопасность
- Общая токсичность
- Репродуктивная
- Генотоксичность/Туморогенность

Исследование фармакодинамики

- Исследование ФД
- *in vitro*
- *in vivo (на модели заболевания или гомологичной модели)*
- Контроль экспрессии трансгена, оценка экспрессии в подходящих органах и тканях
- Если предполагается наличие абберантных продуктов должно быть проведено исследование последовательности

Исследование фармакокинетики. Биораспределение

- Должны быть представлены данные по всем органам (как таргетным, так и не являющихся таковыми)
- Должны быть представлены данные по персистенции продукта трансгена
- Используемая доза должна соответствовать таковой при клиническом использовании

Кровь	Лимфатические узлы	Молочные железы	Слюнные железы	Мышцы скелетные	Позвонки
Питуитарная железа	Тимус	Трахея	Легкие	Сердце	Спинной мозг
Аорта	Тиреоидная 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 оптический 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 иммунной системы
- Опасность инсерционного мутагенеза и/или онкогенности
- Генетическая модификация клеток

Исследование токсичности

- Должен использоваться путь и способ введение, соответствующий таковому при клиническом применении
- Используемые дозы должны обеспечивать запас безопасности при применении у человека
- Должны использоваться релевантные виды животных
- Продолжительность исследования определяется ICH M3
- Если в клинике препарат будет вводится однократно, достаточно проведения исследования только токсичности при однократном введении

Другие виды токсичности

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

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!