



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения

# Научное обоснование и разработка методологии биомедицинской экспертизы биомедицинских клеточных продуктов (1 квартал 2019 г.)

Название этапа: «Обоснование научных подходов к экспертизе качества, эффективности и безопасности биомедицинских клеточных продуктов»

Руководители НИР:

Заместитель генерального директора по экспертизе ЛС - В.А. Меркулов  
Директор Центра планирования и координации НИР - И.В. Борисевич

Ответственный исполнитель: Е.В. Мельникова

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«**Научный центр экспертизы средств медицинского применения**»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации



### **3.1 Аналитический обзор мирового опыта разработки, производства, применения препаратов для генной терапии *ex vivo*, содержащих генетически-модифицированные клетки человека. Теоретические исследования**

3.1.1 Провести анализ современных достижений в области редактирования генома, перспективных для использования в клинической практике

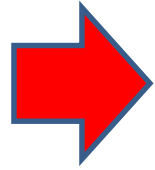
3.1.2 Изучить особенности нормативно-правового регулирования препаратов для генной терапии *ex vivo* - аналогов биомедицинских клеточных продуктов (БМКП), в странах Европейского Союза, США, других государствах и международных организациях

3.1.3 Провести анализ опыта использования в медицинской практике генетически-модифицированных клеток человека в мире

4.4 Осуществить анализ мирового опыта проведения КИ препаратов на основе жизнеспособных клеток человека - аналогов БМКП



# Актуальность выбранных направлений исследований: генетически модифицированные клетки - БМКП (генная терапия ex vivo)



УКАЗ

ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

от 28 ноября 2018 г. № 680

О развитии генетических технологий  
в Российской Федерации



**14 декабря 2018 г.** создан консультативный комитет ВОЗ по разработке глобальных стандартов управления и надзора за редактированием генома человека



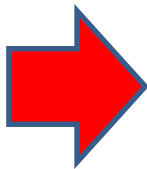
**Международное руководство  
по редактированию генома**



**Централизованный реестр исследований в  
области редактирования генома человека**



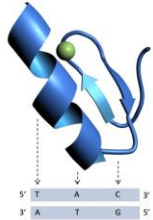
**2018 г.**



- Проект руководства по долгосрочным наблюдениям после лечения препаратами генной терапии
- Проект руководства «Тестирование продукта генной терапии при производстве и наблюдении за пациентами после применения препаратов генной терапии на основе ретровирусов на предмет наличия репликационно-компетентного ретровируса (RCR)»
- Проект руководства по генной терапии редких заболеваний



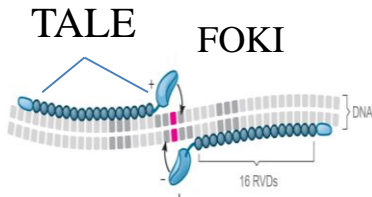
# Механизмы редактирования генома, перспективные для использования в клинической практике



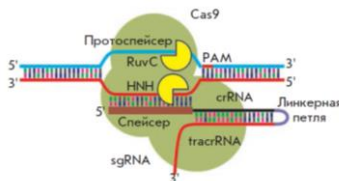
**ZFN**  
(Zinc Finger Nucleases,  
«цинковые пальцы»)

**В мире проходят около 1000  
КИ с использованием *ex vivo*  
генно-модифицированных  
клеток человека**

ClinicalTrials.gov



**TALEN**  
(Transcription Activator-Like Effector Nucleases;  
эффекторные нуклеазы, подобные активаторам  
транскрипции)



**CRISPR**  
(Clustered regularly-interspaced short  
palindromic repeats)

**На сегодняшний день в мире ни один препарат, использующий технологию ZFN, TALEN и CRISPR, не разрешен к применению**



## Примеры использования систем редактирования генома в КИ

ZFN

КИ NCT00842634, фаза 2  
70 добровольцев, 12.2009-12.2013

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 6, 2014

VOL. 370 NO. 10

Gene Editing of *CCR5* in Autologous CD4 T Cells  
of Persons Infected with HIV

12 ВИЧ-пациентам, получавшим антиретровирусную терапию (АРТ), однократно вводили аутолимфоциты CD4+*CCR5*-(ZFN). Через 4 недели 6 смогли отказаться от АРТ

КИ NCT03432364,  
фаза 1/2  
6 добровольцев,  
Sangamo BioSciences,  
03.2018 – 12.2022 гг.

КИ по оценке безопасности, переносимости и эффективности ST-400 для лечения **трансфузионно-зависимой бета-талассемии**. Клетки крови пациента модифицируются, нарушается последовательность энхансера гена *BCL11A*, отвечающего за подавление продукции фетального гемоглобина в эритроцитах и возвращаются пациенту



# Клинические исследования, основанные на использовании технологии CRISPR

Мишень	Идентификатор ClinicalTrials.gov	Фаза КИ	Заболевание	Страна
PD-1	NCT02863913 закрито	Фаза I	Инвазивный рак мочевого пузыря IV	Китай
PD-1	NCT02867332 закрито	Фаза I	Метастатическая почечно-клеточная карцинома	Китай
PD-1	NCT02793856 08.2016-06.2019	Фаза I, 12 пациентов	Немелко-клеточный рак легких	Китай
PD-1	NCT02867345 закрито	Фаза I	Гормон-резистентный рак предстательной железы	Китай
PD-1, TCR	NCT03399448 09.2018-01.2033	Фаза I, 18 пациентов	Миелома, саркома и меланома	США
CISH	NCT03538613 закрито	Фаза I/II	Метастатический эпителиальный рак ЖКТ	США
HBV	NCT03167450 Приостановлено в связи с изменением протокола 01-06.2019	Фаза I, 109 пациентов	Серповидноклеточная анемия	США
BCL11A	NCT03655678 09.2018-05.2022	Фаза I/II, 45 пациентов	Бета-талассемия, талассемия, гемоглобинопатии	Германия



# Правовые аспекты регулирования препаратов генной терапии (аналогов БМКП) в мире

**США**

**Страны ЕС**

**Япония**

## Приоритетное рассмотрение:

**США:** ускоренный процесс рассмотрения (**Fast Track designation**) продуктов на основе клеток и генов, особенно нацеленных на закрытие необеспеченных медицинских потребностей, лечение серьезных и жизнеугрожающих заболеваний, присвоение статуса **препарата прорывной терапии или регенеративной медицины.**

**ЕС: Priority Medicine (PRIME, 2016)**

**Япония: SAKIGAKE (2016)**

**Япония:** с ноября 2013 г. разрешено клиническое использование продуктов РМ (в том числе препаратов генной терапии) в течение 7 лет при условии получения данных, свидетельствующих об их эффективности и безопасности в I фазе КИ. Классификация по классу опасности – 1.

возможность поддержки препаратов ГТ, начиная с ранних этапов их разработки, в виде научных консультаций (scientific advise)

В ЕС возможно получение **условного разрешения на продажу** препарату, предназначенному для удовлетворения необеспеченной медицинской потребности, когда польза для здоровья населения от вывода на рынок не в полной мере исследованного препарата превышает риск, связанный с недостаточностью данных об его эффективности и безопасности.





# Препараты для генной терапии ex vivo, определенные CAT как PRIME

Название	Область применения	Терапевтическое применение	Тип данных в запросе	Дата PRIME
Аллогенные Эпштейн-Барр вирус-специфические цитотоксические Т-лимфоциты (ATA129)		Лечение нарушений, вызванных вирусом Эпштейн-Барр у пациентов после аллогенной трансплантации ГСК, не отвечающих на лечение ритуксимабом.	ДКИ + ед. КИ	13.10.2016
Аутологичные CD34+ ГСК, трансдуцированные лентивирусным вектором, кодирующим β <sup>A-T87Q</sup> -глобин человека (Lentiglobin)	Гематология	Лечение β- талассемии <b>29/03/2019 (условное разрешение продажи)</b> <b>Zyntego, bluebird bio (Netherlands)</b>	<b>APPROVED</b>	15.09.2016
Аутологичные CD4 и CD8 Т-клетки, трансдуцированные лентивирусным вектором, содержащим высокоафинный Т-клеточный рецептор к антигену NY-ESO-1 рака семенника (NY-ESO-1c259T)		Лечение пациентов с положительными аллелями HLA-A*0201, HLA-A*0205, или HLA-A*0206 с неоперабельной или метастатической синовиальной саркомой после химиотерапии, у которых опухоль экспрессирует антиген NY-ESO-1	ДКИ + ед. КИ	21.07.2016
Аутологичные CD4+ и CD8+ Т-клетки, экспрессирующие CD19-специфический химерный антигенный рецептор (JCAR017)	Онкология	Лечение рецидивирующей / рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL)	ДКИ + ед. КИ	15.12.2016
Аутологичные клетки, обогащенные Т-лимфоцитами, трансдуцированными лентивирусным вектором, кодирующим химерный антигенный рецептор, направленный на антиген созревания В-клеток с 4-1BB и CD3-zeta внутриклеточными сигнальными доменами (bb2121)		Лечение больных с множественной миеломой, у которых предшествующая терапия включала применение ингибитора протеасом, иммуномодулятора и антитела против CD38	ДКИ + ед. КИ	09.11.2017





# Препараты для генной терапии: регулирование

## Южная Корея

Количество			In vivo						
КИ	Компании	Продукты	П	Ad	П+ Ad	V	мРНК	R	ВПГ
57	27	28	21	11	1	8	2	2	1
			Ex vivo						
			5	1	-	-	-	5	-

П – плазида, Ad – аденовирус, V - вирус вакцины,  
R - ретровирус , ВПГ – вирус простого герпеса

Advanced Therapies Workshop, Duke-NUS Medical School, 17-19 July 2017

## Малайзия

Руководства по регистрации препаратов для клеточной, генной терапии и тканевой инженерии (2016)

### В основе требования Руководств EMEA и FDA

Заявка на регистрацию продуктов генной терапии будет принята только в том случае, если продукт уже был одобрен одним из референтных регулирующих органов, например, FDA, EMA или регулирующим органом Канады



# Одобренные препараты генной терапии ex vivo в мире

Название	Страна, год	Производитель	Состав	Показания
<i><b>аутологичные</b></i>				
Strimvelis™	ЕС, 2016	GSK, Италия (Orchard Ther.)	CD34 <sup>+</sup> клетки (ADA)	ТКИН-ADA
Kymriah™	США, 2017 ЕС, 2018	Novartis Pharmac. Co., США	Т клетки (CAR к CD19)	ООЛ, ДБКЛ
Yescarta™	США, 2017 ЕС, 2018	Kite Pharma, Inc., США	Т клетки (CAR к CD19)	ДБКЛ
<b>Zynteglo</b>	<b>ЕС, 29/03/2019</b>	<b>bluebird bio (Netherlands)</b>	CD34 <sup>+</sup> клетки (βA-T87Q-globin gene)	β-талассемия
<i><b>аллогенный</b></i>				
Zalmoxis®	ЕС, 2016	MolMed SpA, Италия	Т клетки (ΔLNGFR, HSV-TK)	Дополнительная терапия при ТГСК
Invossa™	Р. Корея, 2017	Kolon TissueGene, Inc., Р. Корея	Хондроциты (TGF-β1)	Остеоартроз

На сегодняшний день использование в клинической практике данных препаратов ограничивается КИ, данных о коммерческом применении препаратов нет. С момента государственной регистрации известно о коммерческом применении препарата Strimvelis™ у **двух** пациентов



## Клинические исследования препаратов на основе клеток и тканей человека (аналогов БМКП):

ClinicalTrials.gov

<https://www.fda.gov/>

<https://www.ema.europa.eu/en>

<http://www.pmda.go.jp/english/review-services.html>

**Заявки на МАА**



# Особенности КИ препаратов на основе технологии CAR-T

**КИ препаратов KYMRIAА и Yescarta имеют статус «активно» или «набор пациентов»**

**Препараты KYMRIAА и Yescarta получили разрешение на продажу на основе основных КИ фаз 2 без предоставления долгосрочных наблюдений с последующим ежегодным обновлением (отсечением) данных**

**Тип КИ: НЕКОНТРОЛИРУЕМЫЕ, ОТКРЫТЫЕ, МНОГОЦЕНТРОВЫЕ КИ ФАЗЫ 2**

**Совмещение КИ фаз 1/2**

**Отсутствие КИ по оценке разных доз препарата, доза выбрана на основе ДКИ**

**Поэтапное включение пациентов, в КИ Yescarta разделение пациентов на когорты в зависимости от вида НХЛ**

**Количество пациентов, получивших препараты для лечения НХЛ – в среднем 110, для лечения ОЛЛ - 75**

**Основными факторами риска являются CRS и нейротоксичность, высокая частота неблагоприятных событий 3-го класса и выше, которые признаны управляемыми**

**Эффективность: сравнение с существующими методами лечения, ретроспективный контроль, с результатами КИ традиционных препаратов МКАт**

**Условие: проведение долгосрочных КИ со сроком наблюдения до 15 лет**



# Особенности мирового опыта проведения КИ и последующего анализа данных по безопасности и эффективности для препаратов на основе клеток человека, аналогов БМКП

## Фазы КИ:

**Фаза 1 (Япония):** HeartSheet, JACE

**фазы 2:** KYMRIAH , Yescarta, **Spherox (с 4-летним наблюдением)**, Zalmoxis, **LAVIV**, Immuncell-LC

**фаза 3:** Alofisel, PROCHYMAL® (Temcell), Hearticellgram-AMI

**Ретроспективное КИ :** Strimvelis, Zalmoxis

## Контроль

(в большинстве случаев невозможность использования групп сравнения):

**Неконтролируемые:** KYMRIAH, Yescarta, **Spherox (с 4-летним наблюдением)**, Immuncell-LC, Temcell , HeartSheet, JACE

**Исторический контроль:** Strimvelis, Zalmoxis

**Плацебо-контролируемые КИ:** Alofisel, **LAVIV**, PROCHYMAL®

**Сравнение с препаратом/без препарата:** Immuncell-LC, Hearticellgram-AMI

## Количество пациентов:

- ограниченное количество пациентов в проводимых КИ, особенно для препаратов, предназначенных для лечения редких генетических заболеваний (**Strimvelis** - 18 пациентов); для препаратов, разрешенных к применению в Японии (**HeartSheet** – 7 пациентов, **JACE** – 2/8 пациентов)

**Продолжительность: без долгосрочных КИ**



## Анализ результатов КИ

- На основе ограниченных данных по эффективности и безопасности с учетом включения ограниченного количества пациентов в КИ и времени проводимых исследований;

- При выводах о пользе-риске регуляторными органами ЕС и США делается акцент на отнесение препарата к необеспеченной медицинской потребности для национального здравоохранения или отсутствия доступных методов лечения для пациентов, не реагирующих на стандартные методы лечения (**Alofisel, Strimvelis, Zalmoxis, KYMRIAH, Yescarta, Zynteglo**) даже при наличии «скромной» эффективности (**Alofisel** – ремиссия в опытной группе на 15 % чаще, чем в контроле) или эффективности с «ограничениями» (**Zalmoxis** – снижение смертности от рецидивов и увеличение 1-летней выживаемости; **KYMRIAH**: в случае с DLBCL, эффективность препарата с точки зрения общего и полного показателя ремиссии была скромной, но продолжительность ответа у пациентов с ПР является существенной и, следовательно, клинически значимой в популяции пациентов; **Hearticellgram-AMI** – ФВЛЖ (первичная точка) изменилась незначительно, но увеличение в переносимости физических нагрузок).

- Наличие в ЕС механизма **условной регистрации** препаратов (**Zalmoxis, Holoclar, Zynteglo**), позволяет применять препараты при ограниченной базе безопасности для быстрого доступа пациентов к лечению на основе выводов о пользе-риске;

**Условие : проведение долгосрочных КИ, создание реестров**



## Результаты: публикации, доклады, лекции

Обоснование методических подходов к экспертной оценке подлинности биомедицинских клеточных продуктов // *Е.В. Мельникова, О. А. Рачинская, Г. А. Трусов, М. Д. Хорольский, И. С. Семенова, Н. В. Терешкина, В. А. Меркулов.* Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2019. Т. 19. № 1. С. 28-38.

Мировой опыт регистрации и применения препаратов для генной терапии в клинической практике // *Е.В. Мельникова, О.В. Меркулова, А.А. Чапленко, О. А. Рачинская, В. А. Меркулов.* Антибиотики и химиотерапия. – принята в печать.

Доклад: Особенности экспертизы и регистрационной процедуры биомедицинских клеточных продуктов // *В. А. Меркулов.* Международный конгресс «Биотехнология: состояние и перспективы развития науки о жизни», 25-27 февраля 2019 г., г. Москва.

Обучающая лекция по программе повышения квалификации: Требования к проведению и выбор модели для доклинических исследований биомедицинских клеточных продуктов // *А. А. Чапленко /Правила организации и проведения доклинических исследований лекарственных средств – GLP, 30 января 2019 г., г. Москва.*





**Спасибо за внимание!**