

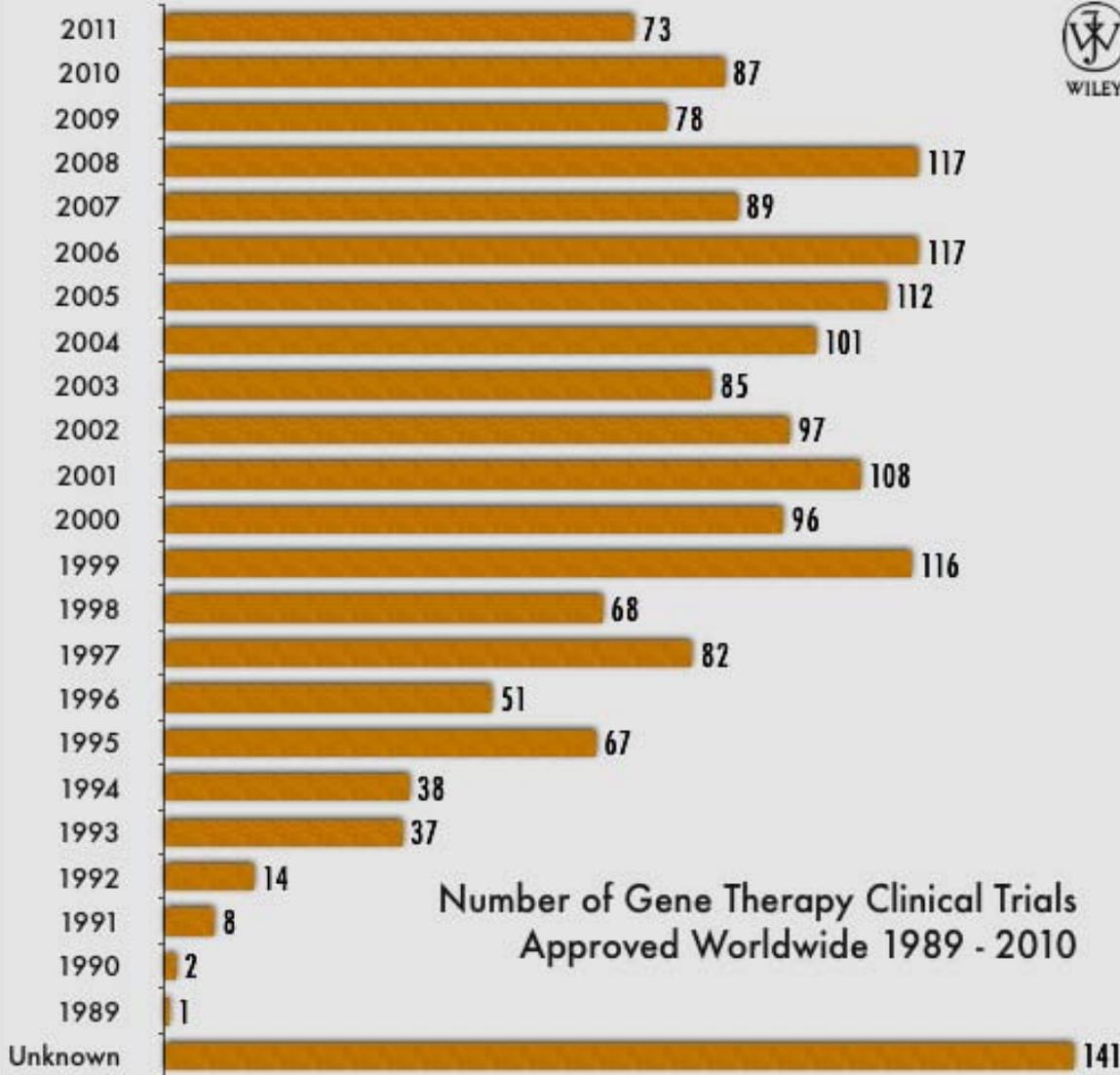


ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК
ЧЕЛОВЕКА

Биотехнологический геннотерапевтический препарат: от предпосылок к созданию до выхода на рынок

Москва-Красноярск 2012

Генная терапия – это
научная фантастика?

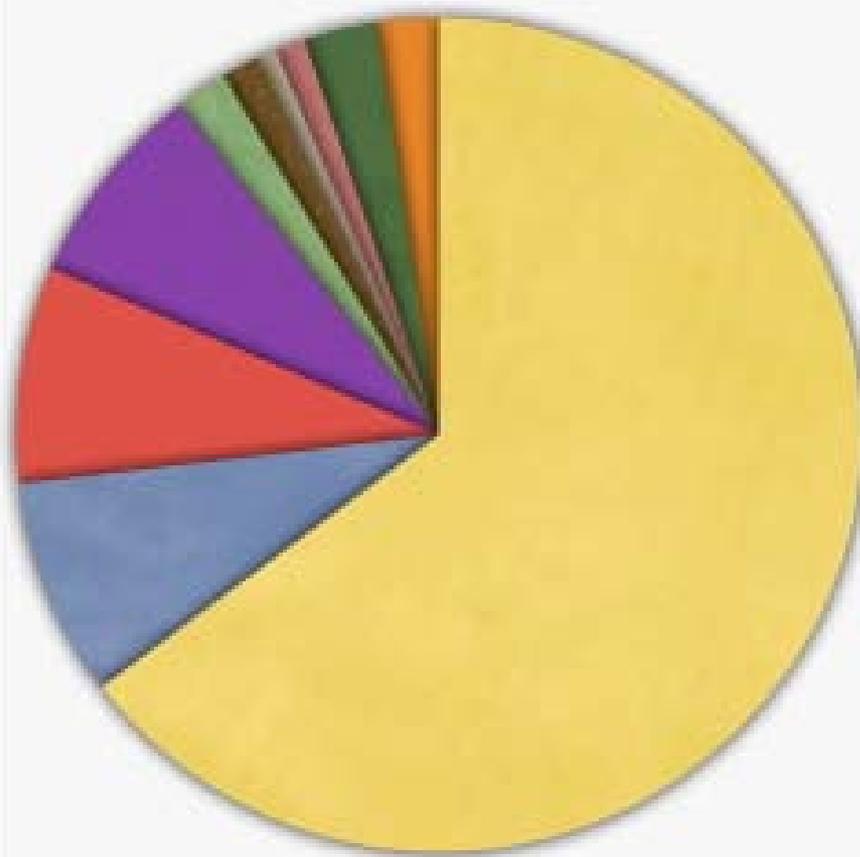


Одобрены к медицинскому применению:

2003 г. *Gendicine*,
аналог американского
Advexin - аденовирус,
несущий нормальный
ген p53

-2005 г. *Oncorine*,
-аналог американского
Onix-015- аденовирус,
лизирующий клетки
с мутантным p53

Indications Addressed by Gene Therapy Clinical Trials

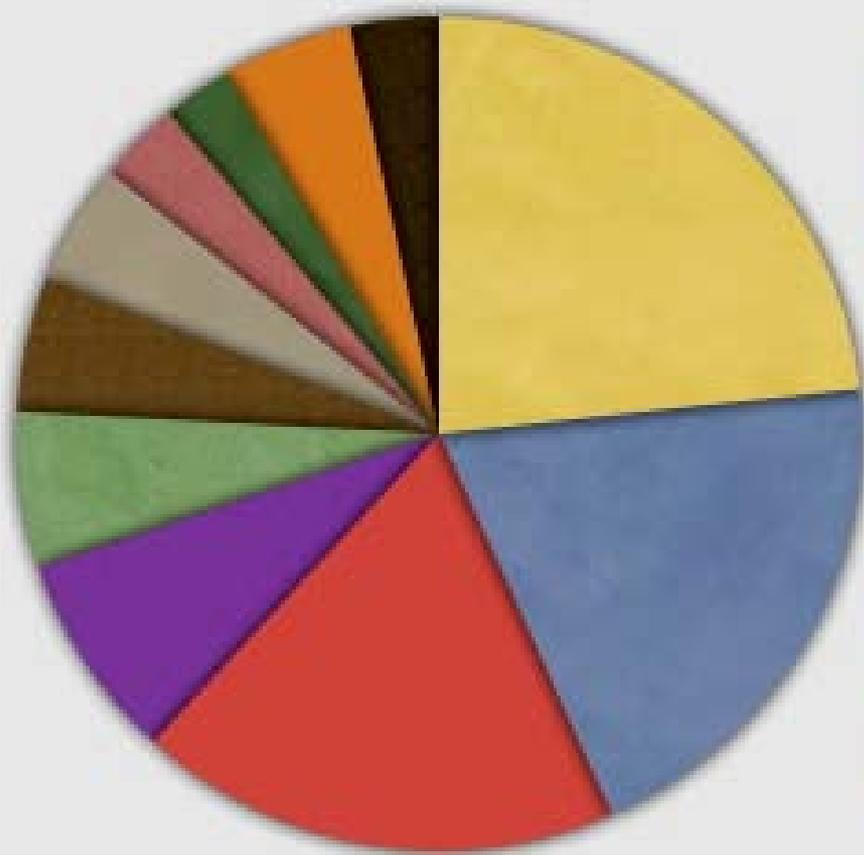


- Cancer diseases 64.7% (n=1155)
- Monogenic diseases 8.5% (n=151)
- Cardiovascular diseases 8.4% (n=150)
- Infectious diseases 8% (n=142)
- Neurological diseases 2% (n=36)
- Ocular diseases 1.5% (n=26)
- Inflammatory diseases 0.7% (n=13)
- Other diseases 1.2% (n=21)
- Gene marking 2.8% (n=50)
- Healthy volunteers 2.4% (n=42)

Phases of Gene Therapy Clinical Trials



Vectors Used in Gene Therapy Clinical Trials



- Adenovirus 23.3% (n=424)
- Retrovirus 20% (n=365)
- Naked/Plasmid DNA 18.5% (n=337)
- Vaccinia virus 8% (n=146)
- Lipofection 6% (n=110)
- Poxvirus 5.2% (n=95)
- Adeno-associated virus 4.7% (n=86)
- Herpes simplex virus 3.2% (n=58)
- Lentivirus 2.6% (n=48)
- Other categories 5% (n=91)
- Unknown 3.4% (n=62)

Носители

ВИРУСНЫЕ

НЕВИРУСНЫЕ

Интегрирующиеся

- Ретровирусы
- Лентивирусы

Не интегрирующиеся

- Аденовирусы
- Адено-ассоциированные вирусы

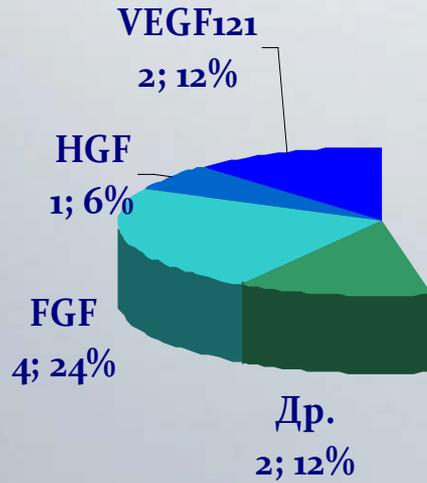
- Плазмидная ДНК
- Гистоны

- Генное ружье
- Электропорация
- УЗ

Ангио-генная терапия:
какова природа неудач?



ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК
ЧЕЛОВЕКА

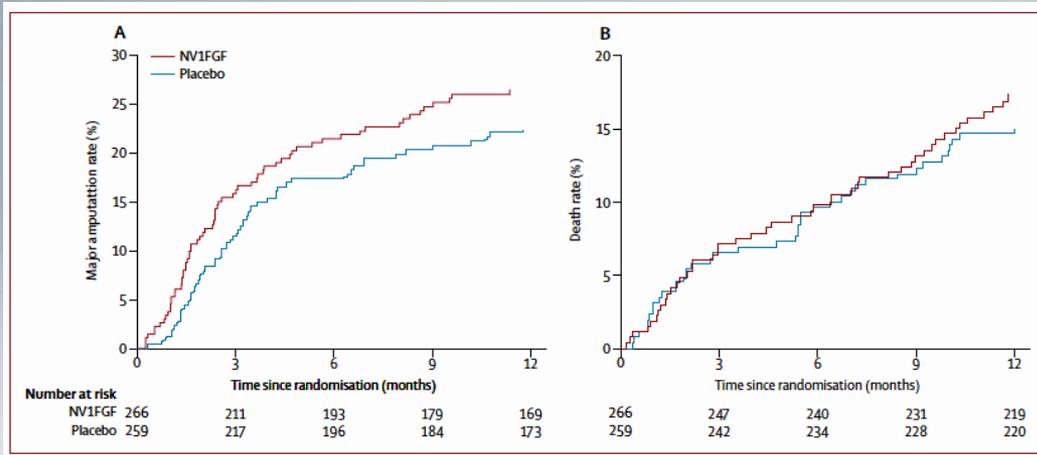


VEGF165
8; 46%

VEGF165

TAMARIS

Belch J., Hiatt W.R., Baumgartner I. et al.
Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia.
 Lancet4;377(9781):1929-37



COLLATEGEN

Shigematsu H., Yasuda K., Iwai T. et al.

Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of hepatocyte growth factor plasmid for critical limb ischemia. Gene Ther.;17(9):1152-61

Неоваскулген – это законно?



ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК
ЧЕЛОВЕКА

Высокоочищенная сверхскрученная плаزمида pCMV-VEGF165.

Компоненты:

Регуляторный участок,

который определяет транскрипцию гена;

-ген VEGF, при экспрессии которого синтезируется изоформа VEGF, состоящая из 165 аминокислот;

-сигнала сплайсинга, сигнала

полиаденилирования и терминатора транскрипции SV40;

-вспомогательные области, необходимые для эффективного биосинтеза плазмидной ДНК в клетках штамма-продуцента E. coli.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ			
РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ лекарственного препарата для медицинского применения			
Номер регистрационного удостоверения:	ЛП-000671		
Дата регистрации:	28.09.2011		
Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:	ОАО "Институт Стволовых Клеток Человека", Россия 129110, г. Москва, Олимпийский пр-т., д. 18/1		
Торговое наименование лекарственного препарата:	Неоваскулген		
Международное непатентованное наименование или химическое наименование лекарственного препарата:	—		
Лекарственная форма:	лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения	Дозировка:	1,2 мг
Перечень веществ, входящих в состав лекарственного препарата, с указанием количества каждого из них:			
Состав на 1 флакон:			
Действующие вещества:		Вспомогательные вещества:	
• Дезоксирибонуклеиновая кислота плазмидная сверхскрученная pCMV- VEGF165 1,2 мг		• Декстрозы моногидрат 60,0 мг • Натрия гидрофосфата додекагидрат 3,94 мг • Натрия дигидрофосфат дигидрат 0,160 мг	
Первичная упаковка лекарственного препарата, количество доз в упаковке, комплектность упаковки:			
Первичная упаковка:	флакон		
Объем/ количество лекарственного препарата в	1,2 мг		
			002025



ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
К Л Е Т О К
ЧЕЛОВЕКА

Цель исследования 1-2а:

Определение краткосрочной безопасности, переносимости, терапевтической эффективности и режима дозирования препарата на основе VEGF в комплексной терапии пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей ХИНК (IIa-III стадии по А.В. Покровскому–Фонтейну).

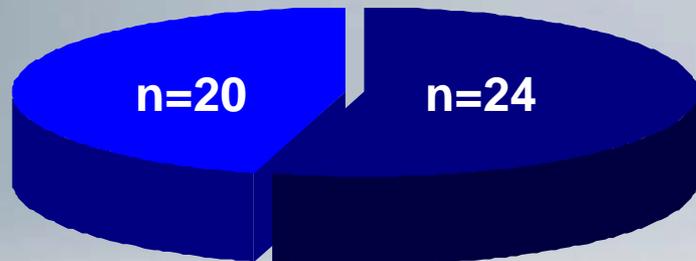
Цель исследования 2б-3:

Проверить гипотезу о том, что исследуемый препарат, активизируя ангиогенез, улучшает кровообращение дистальных отделов конечности у пациентов с ХИНК (IIa-III стадии по А.В. Покровскому–Фонтейну).



ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
К Л Е Т О К
Ч Е Л О В Е К А

Простое рандомизированное контролируемое (2б-3) исследование



1-2а фаза

Рязанский
Государственный
Медицинский
университет



2б-3 фаза

Ярославская
Государственная
Медицинская
академия

Российский научный
центр хирургии



ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК
ЧЕЛОВЕКА

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ:

- наличие ишемии конечности IIa/IIб/III степени;
- проходимость проксимального артериального русла исходно или после операции (более 3 мес.);
- наличие неоперабельного дистального поражения или анатомо-функциональная недостаточность коллатеральных путей кровотока.





ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК
ЧЕЛОВЕКА

Критерий безопасности:
число нежелательных и
серьезных нежелательных
явлений

Критерий эффективности:

Journal of the American College of Cardiology
© 2006 by the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, Inc.
Published by Elsevier Inc.

Vol. 45, No. 2, 2006
ISSN 0735-1097/06/\$32.00
doi:10.1016/j.jacc.2005.10.059

ACC/AHA GUIDELINES

ACC/AHA Guidelines for the Management of
Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower
Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic)

RECOMMENDATIONS

Class

The resting ABI should be used to establish the lower extremity PAD diagnosis (Level of Evidence: C) **Class I**

Continuous-wave Doppler ultrasound blood flow measurements are useful to provide an accurate assessment of lower extremity PAD location and severity, to follow lower extremity PAD progression, and to provide quantitative follow-up after revascularization procedures. (Level of Evidence: B) **Class I**

Treadmill Exercise Testing With and Without ABI Assessments and 6-Minute Walk Test **Class I**

Magnetic resonance angiography of the extremities is useful to diagnose anatomic location and degree of stenosis of PAD. (Level of Evidence: A) **Class I**

TCpO2 **Class IIa**



ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
К Л Е Т О К
ЧЕЛОВЕКА

РЕЗУЛЬТАТЫ 1-2а фазы:

Основной критерий эффективности:

- средний прирост безболезненно преодолеваемого расстояния составил 260-290%;

- на фоне применения препарата на 19-23% увеличиваются ЛПИ, на 15-18% уровень ТсРО₂;

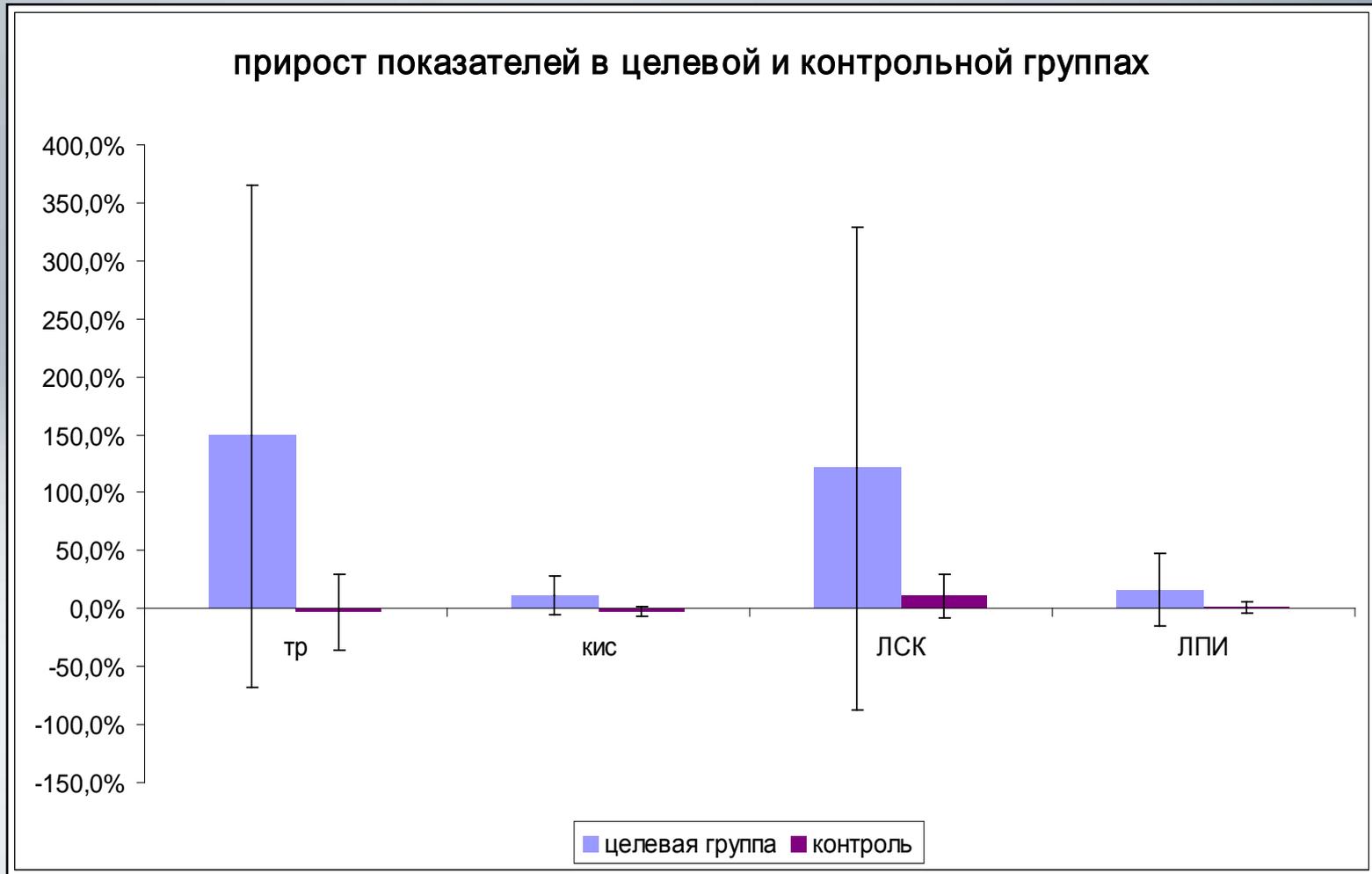
статистически достоверных отличий между группами пациентов не зафиксировано; препарат демонстрирует сравнимую (одинаковую) клиническую эффективность независимо от опробованных режимов дозирования.

П.Г. Швальб, Р.Е. Калинин и др. Безопасность и краткосрочная эффективность генотерапевтического препарата у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия, 2011, Том 4, №4, 61-66.



ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК
ЧЕЛОВЕКА

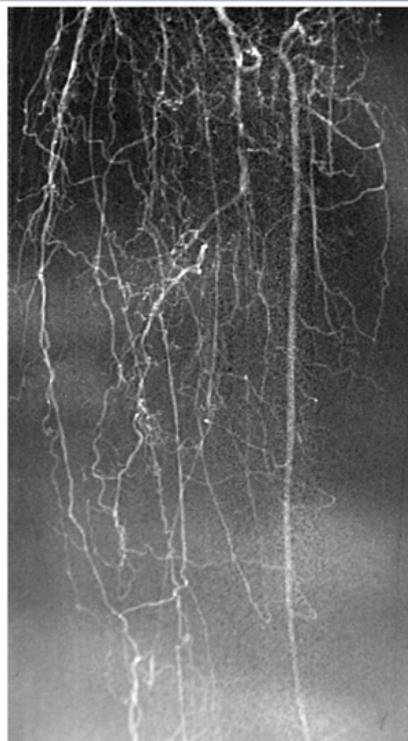
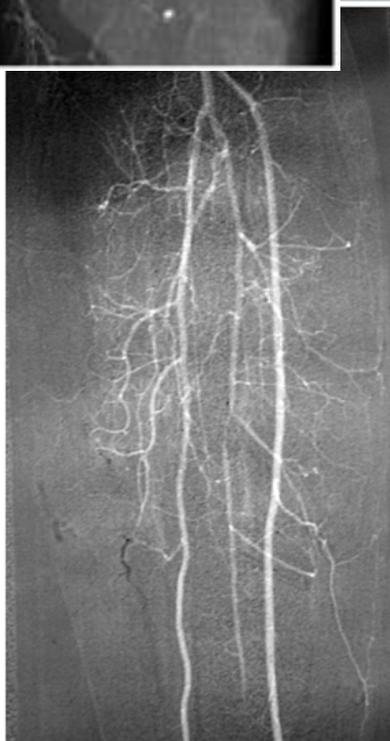
РЕЗУЛЬТАТЫ 2б-3 фазы:



Растут ли сосуды?



ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК
ЧЕЛОВЕКА





ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК
ЧЕЛОВЕКА

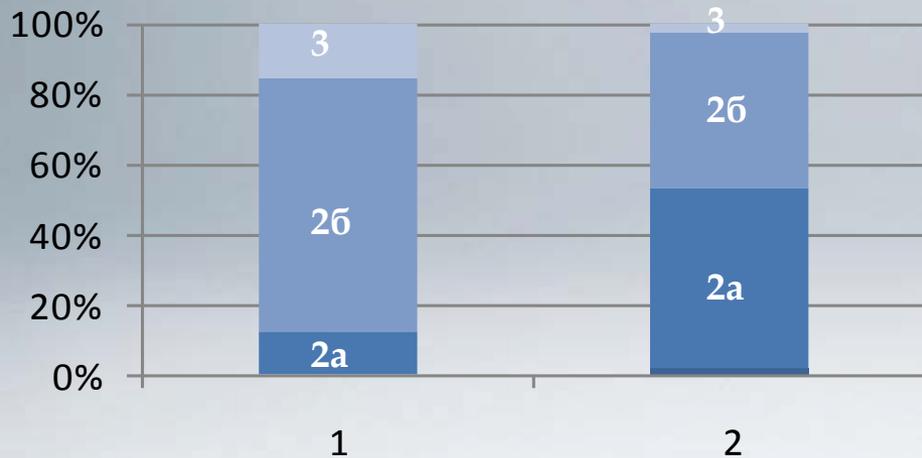
SF-36 Health Status Survey

Показатель	Группа	V1	V3	V4	Прирост	ρ
Физический компонент здоровья (PH)	клиническая	35,98981	37,25919	38,48189	2,49	P=0,000
	контрольная	36,77184	37,02296	36,43546	-0,34	
Психологический компонент здоровья (MH)	клиническая	35,08714	39,22672	39,93179	4,84	P=0,241
	контрольная	44,47149	45,38986	46,8614	2,39	

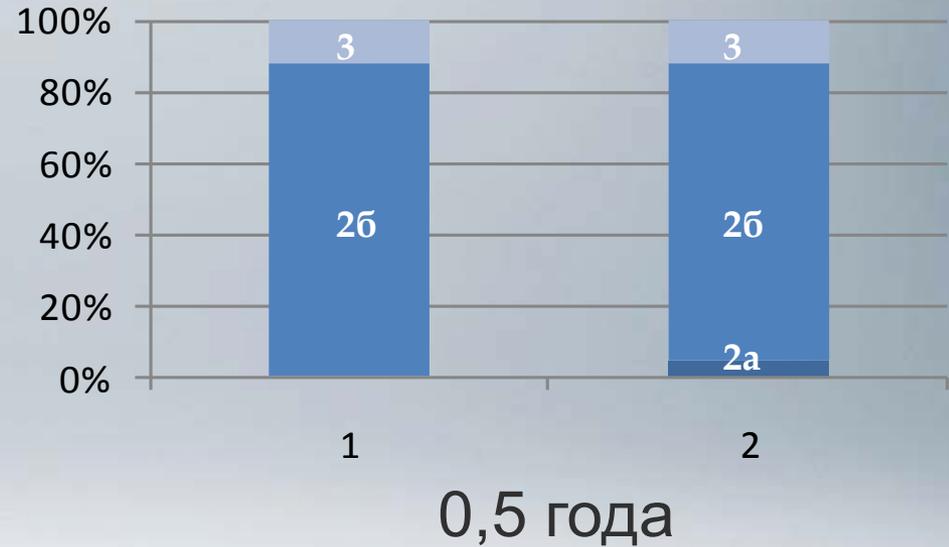


ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
К Л Е Т О К
Ч Е Л О В Е К А

Целевая группа



Контрольная группа



Швальб П.Г., Калинин Р.Е. и др. Генная фармакотерапия неоперабельных пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. *Российский медико-биологический вестник им. академика Павлова*. 2011, №4, 28-37.

П.Г Швальб, А.В. Гавриленко, Р.Е. Калинин и др. Эффективность и безопасность применения препарата «Неоваскулген» в комплексной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (2б-3 фаза клинических испытаний). *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*, 2011, Том 6, № 3, 76-83.

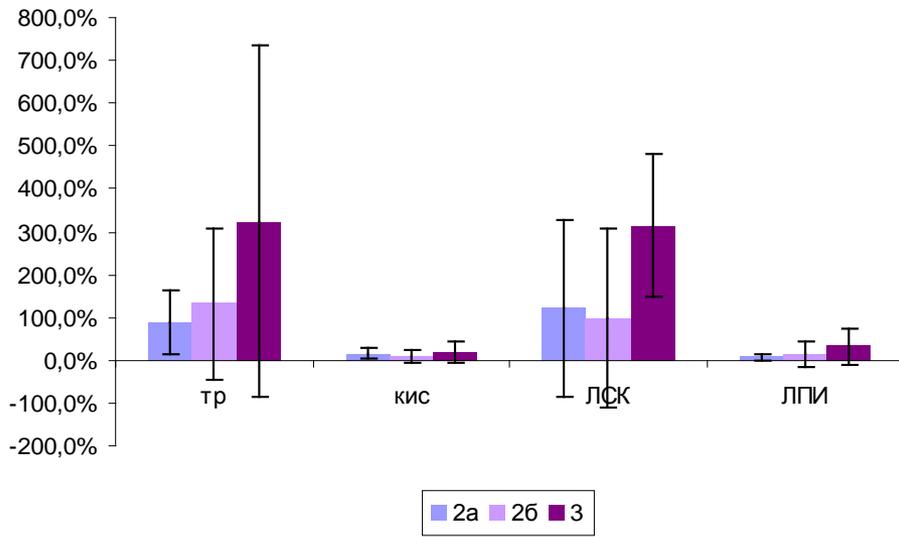
У всех пациентов отмечен
одинаковый эффект?



ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК
ЧЕЛОВЕКА

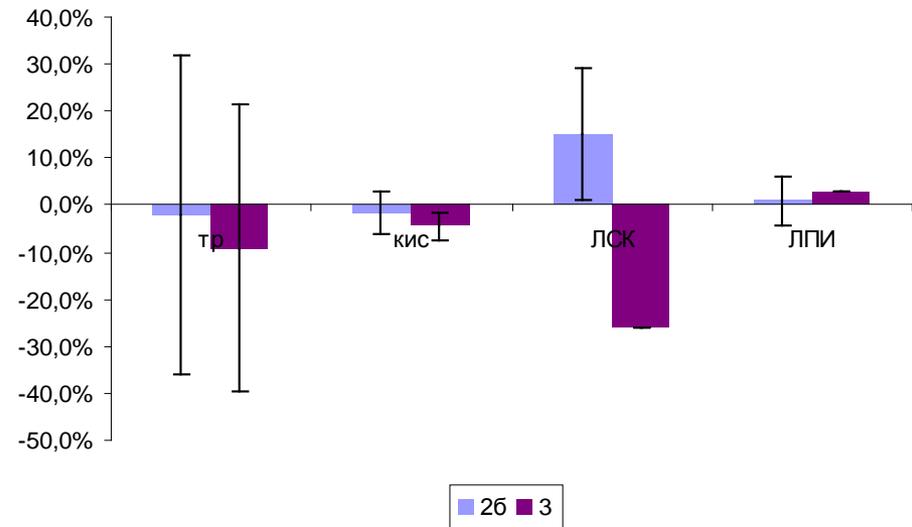
Целевая группа

прирост показателей по стадиям, целевая группа

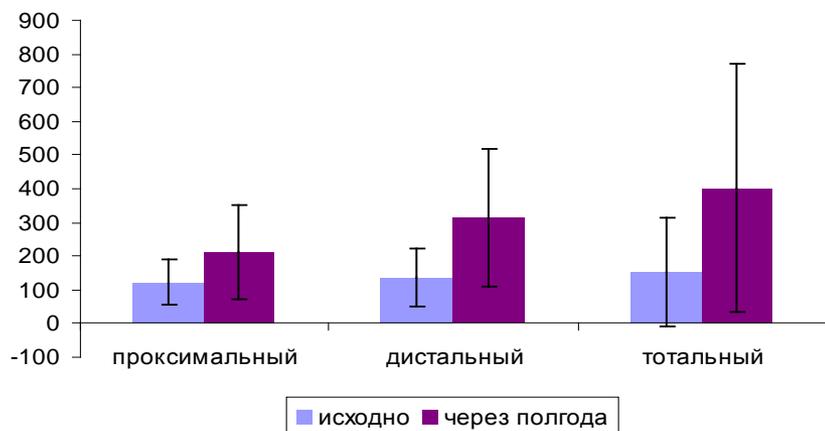


Контрольная группа

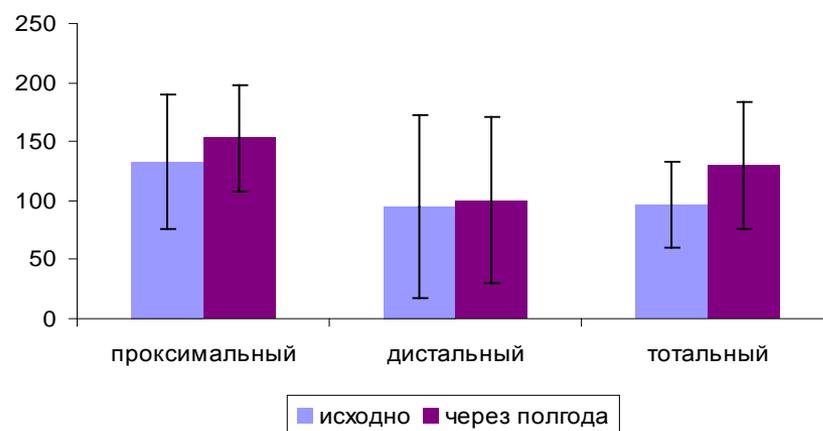
изменение показателей по стадиям, контроль



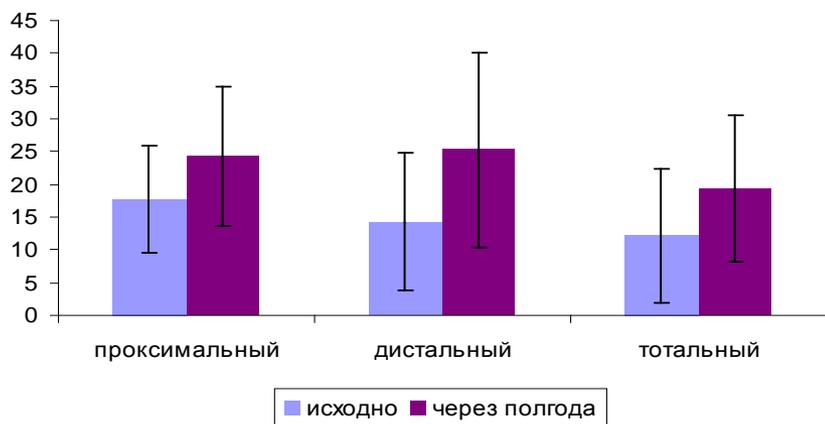
Уровни поражения, тредмил, целевая группа



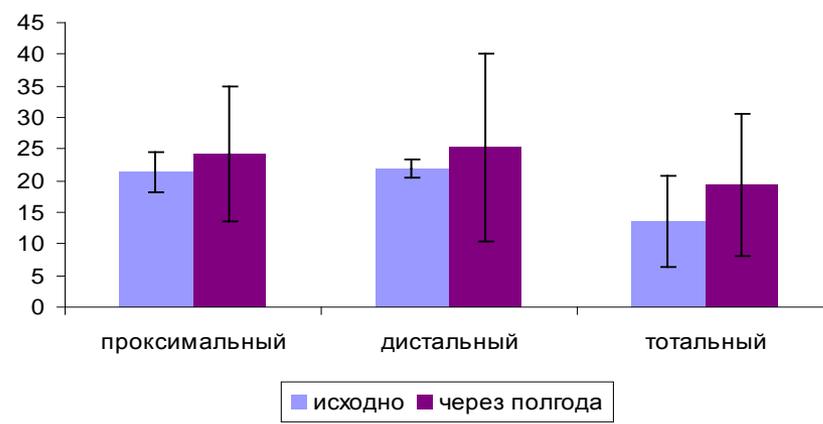
Уровни поражения, тредмил, контроль



Уровни поражения, ЛСК, целевая группа



Уровни поражения, ЛСК, контроль



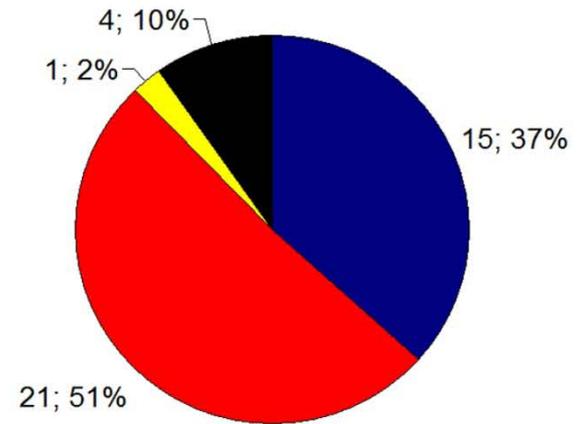
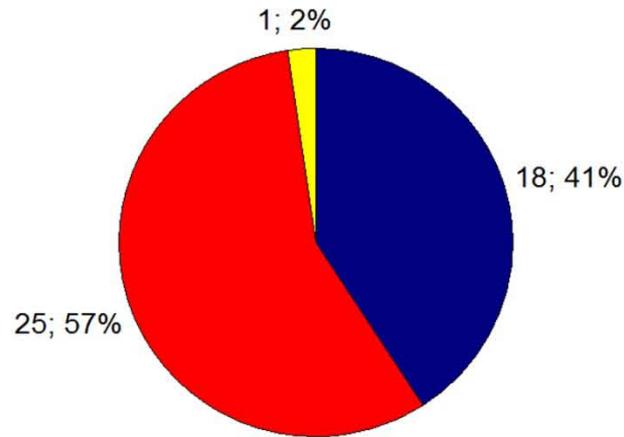
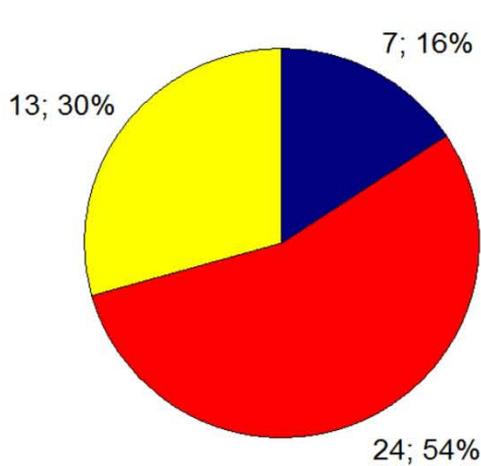


ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
К Л Е Т О К
Ч Е Л О В Е К А

Фатальные события 0,5 года

Клинический центр	Включено пациентов (клиническая группа/контроль)	Смерть (клиническая группа/контроль)	Ампутации (клиническая группа/контроль)	Язвы (клиническая группа/контроль)
РязГМУ	35/15	0/0	1/1	0/0
ЯрГМА	25/5	1*/0	0/0	2**/0
РНЦХ	15/5	0/0	0/0	2**/0
Всего	75/25	1/0 (1,3%/0)	1/1 (1,3%/1,3)	4/0 (5, 2%/0)

Что будет через 1 год? Пациенты 1-2а фазы



При включении в
исследование

90 сут.

1 год

Синий – IIa ст., красный – IIб ст., желтый – III, черный – ампутации

Результаты применения гентерапевтического препарата <<НЕОВАСКУЛГЕН>> у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей: 1 год наблюдений. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, 2011, Том 6, №4, 44-49.



ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК
ЧЕЛОВЕКА

Что будет через 1 год? Пациенты 2б-3 фазы

Показатель	Включено пациентов (клиническая группа/контроль)	Смерть (клиническая группа/контроль)	Ампутации (клиническая группа/контроль)
Абсолютно	35/15	2/1	2/3
%	100	7,1/7,6	10,7/15,4

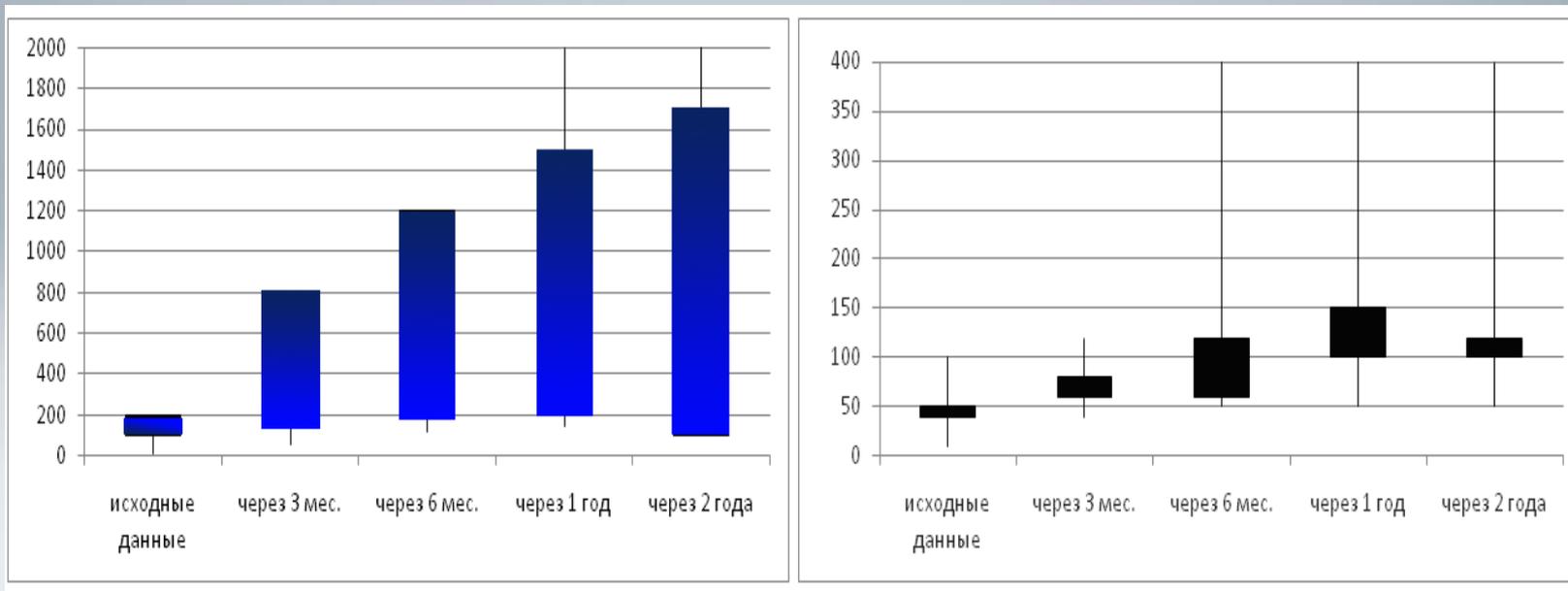


ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК
ЧЕЛОВЕКА

Что будет через 2 года?
Пациенты 2б-3 фазы

Прирост
2б ст. – 430%
3 ст. – 280%

Дистанция безболевого ходьбы



Червяков Ю.В., Староверов И.Н. и др. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АНГИОГЕНЕЗ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ. БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. *Ангиология и сосудистая хирургия. Рецензирование.*



ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
К Л Е Т О К
Ч Е Л О В Е К А

Рязанский государственный медицинский университет:

- проф. П.Г. Швальб
- проф. Р.Е. Калинин
- С.В. Грязнов
- Н.Д. Мжаванадзе

Ярославская государственная медицинская академия

- доц. И.Н. Староверов
- доц. Ю.В. Червяков
- Е.Г. Нерсесян

Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского

- член-корр. РАМН А.В. Гавриленко
- Д.А. Воронов

Институт стволовых клеток человека

- Проф. С.Л. Киселев, -А.А. Исаев
- И.В. Черных, -А.В. Приходько
- А.Б. Грачева, -И.Я. Бозо, -Р.В. Деев



ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
К Л Е Т О К
Ч Е Л О В Е К А