



Особенности дизайна доклинических исследований препаратов генной терапии *in vivo*. Часть 1: фармакологические исследования

©О.А. Рачинская*, Е.В. Мельникова, В.А. Меркулов

Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва, Россия

* О.А. Рачинская, Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Rachinskaya@expmed.ru

Поступила в редакцию 27 мая 2025 г. Исправлена 4 июля 2025 г. Принята к печати 25 августа 2025 г.

Резюме

Статья посвящена особенностям дизайна доклинических исследований (ДКИ) и проведению фармакологических исследований препаратов генной терапии (ГТЛП) *in vivo*, основанных на введении векторов с рекомбинантными нуклеиновыми кислотами в организм пациента для коррекции генетических нарушений и терапии онкологических заболеваний. К 2025 г. в мире зарегистрировано около 20 *in vivo* ГТЛП, включая три в РФ. Отсутствие единых регуляторных требований к ДКИ обусловлено быстрым развитием технологий и ограниченным опытом экспертной оценки. В работе подчеркивается необходимость гармонизации требований ЕАЭС со стандартами ЕС к проведению ДКИ *in vivo* ГТЛП, приводится общая схема ДКИ, указываются риски, связанные с использованием этой группы препаратов, и отмечаются основные аспекты проведения фармакологических исследований, выявленные в результате анализа экспертных отчетов мировых производителей ГТЛП.

Ключевые слова: генотерапевтические лекарственные препараты, доклинические исследования, фармакологические исследования, вектор, трансген

Цитировать: Рачинская О.А., Мельникова Е.В., Меркулов В.А. Особенности дизайна доклинических исследований препаратов генной терапии *in vivo*. Часть 1: фармакологические исследования. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(4):113–120. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-4-113-120>

Design Features of Nonclinical Studies of *In Vivo* Gene Therapy Medicinal Products. Part 1: Pharmacological studies

©Olga A. Rachinskaya*, Ekaterina V. Melnikova, Vadim A. Merkulov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

* Olga A. Rachinskaya, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Petrovskii bulvar 8/2, Moscow, 127051, Russian Federation, Rachinskaya@expmed.ru

Received: May 27, 2025. Received in revised form: July 4, 2025. Accepted: August 25, 2025.

Abstract

The article focuses on the specific aspects of nonclinical studies (NCS) and the conduct of pharmacological investigations of *in vivo* gene therapy medicinal products (GTMPs) which involve the administration of vectors with recombinant nucleic acids into the patient's body for the correction of genetic disorders and treatment of oncological diseases. As of 2025 approximately 20 *in vivo* GTMPs have been authorized worldwide, including 3 in the Russian Federation. Due to the rapid technological advances and limited expertise in regulatory assessment, harmonized requirements for preclinical studies are lacking. The article emphasizes the necessity of harmonizing the Eurasian Economic Union regulations with the European Union standards conducting preclinical *in vivo* studies of GTMPs, the general outline of the NCS is provided, the risks associated with the use of this class of medical products are indicated, and the key aspects of pharmacological studies identified as a result of the analysis of public assessment reports from global GTMP developers, are noted.

Keywords: gene therapy products, preclinical studies, pharmacological studies, vector, transgene

Cite this article as: Rachinskaya OA, Melnikova EV, Merkulov VA. Design features of nonclinical studies of *in vivo* gene therapy medicinal products. Part 1: pharmacological studies. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(4):113–120. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-4-113-120>



Введение

Генная терапия (ГТ) *in vivo* основана на введении препаратов, содержащих последовательность рекомбинантных нуклеиновых кислот, генетически модифицированный микроорганизм или вирус, непосредственно пациенту [1]. ГТ может осуществляться посредством доставки функциональной копии гена в клетку, редактирования генома клетки с помощью эндонуклеаз и использования природных свойств онколитических вирусов. По состоянию на апрель 2025 в разных странах мира получили разрешение на клиническое применение около 20 *in vivo* генотерапевтических лекарственных препаратов (ГТЛП), три препарата были зарегистрированы на территории РФ (табл. 1).

В настоящее время отсутствуют единые подходы и требования регуляторных органов к проведению доклинических исследований (ДКИ) ГТЛП. Отчасти это объясняется относительно небольшим опытом разработки и экспертной оценки таких препаратов (их бурное развитие и внедрение в клиническую практику наблюдается только в последнее десятилетие), широким спектром данной группы препаратов и быстрым развитием молекулярно-генетических аналитических технологий. Перечень руководств и методических указаний Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency, ЕМА), Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США

Таблица 1
Зарегистрированные в мире и РФ *in vivo* генотерапевтические лекарственные препараты
Table 1

In vivo gene therapy medicinal products authorized worldwide and in the Russian Federation

Препарат/ производитель	Страны	Заболевание	Система доставки (вектор)/Целевой ген
Zolgensma /Novartis Gene Therapies, Inc., США, Австрия, Германия [2]	ЕС, США, Япония, Россия и др.	Спинальная мышечная атрофия	ААВ-9/Ген выживаемости мотонейронов
Luxturna /Novartis Pharma GmbH, Германия [3]	ЕС, США, Япония, Россия и др.	Врожденный амавроз Лебера 2 типа	ААВ-2/Ген белка пигментного эпителия сетчатки 65 кДа человека
Upstaza (Kebilidi)/Almac Pharma Services (Ireland) Limited, Ирландия [4]	ЕС, США	Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот	ААВ-2/Ген декарбоксилазы ароматических L-аминокислот
Roctavian /BioMarin International Ltd., Ирландия [5]	ЕС, США	Гемофилия А	ААВ-5/Ген фактора свертывания крови VIII человека
Beqvez (Durveqtix)/ Wyeth Farma S.A., Испания [6]	ЕС, США	Гемофилия В	ААВ-Rh74var/Ген фактора свертывания крови IX человека
Glybera */uniQure biopharma B.V., Нидерланды [7]	ЕС	Дефицит липопротеинлипазы	ААВ-2/Ген липопротеинлипазы человека
Hemgenix /uniQure, Inc., США [8]	США	Гемофилия В	ААВ-5/Ген фактора свертывания крови IX человека
Elevidys /Sarepta Therapeutics, Inc., США [9]	США	Мышечная дистрофия Дюшенна	ААВ-Rh74/Ген микродистрофина
Imlygic /Amgen Europe B.V., Нидерланды; Amgen NV, Бельгия [10]	ЕС	Меланома	ВПГ/Ген гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора человека
Delytact /Daiichi Sankyo Company, Limited, Япония [11]	Япония	Злокачественная глиома	ВПГ -1/Отсутствует
Vyjuvek /Krystal Biotech, Inc., США [12]	США	Дистрофический буллезный эпидермолиз	ВПГ-1/Последовательность альфа-цепи коллагена VII типа
Adstiladrin /Ferring Pharmaceuticals A/S, Финляндия [13]	США	Рак мочевого пузыря	АдВ -5/Ген интерферона-альфа 2b человека
Gendicine /Shenzhen SiBiono GeneTech Co., Ltd., Китай [14]	Китай	Злокачественные новообразования головы и шеи	АдВ -5/Ген p53
Oncorine /Shanghai Sunway Biotech Co., Ltd., Китай [14]	Китай	Назофарингеальная карцинома	АдВ -5/Отсутствует
Collategene /AnGes, Inc., Япония [15]	Япония	Ишемия конечностей	Плазмидная ДНК/Ген фактора роста гепатоцитов человека
Неоваскулген /АО «НекстГен», Россия [16]	Россия	Ишемия нижних конечностей	Плазмидная ДНК/Ген эндотелиального фактора роста сосудов

Прим.: * – регистрация отменена; ААВ – аденоассоциированный вирус; ВПГ – вирус простого герпеса; АдВ – аденовирус

Note: *, authorized revoked; AAV, adeno-associated virus; ВПГ, herpes simplex virus; АдВ, adenovirus

(US Food and Drug Administration, FDA), Международного совета по гармонизации (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) для проведения ДКИ безопасности ГТЛП подробно представлен в работе [17]. Однако неопределенность в стратегиях, касающаяся количества, вида и продолжительности исследований, использования животных, возможности повторного введения, доказательства безопасности для детей и других аспектах в мировой практике обсуждается при непосредственном взаимодействии разработчика и регуляторного органа в рамках научных консультаций [18].

В нормативно-правовых актах РФ и ЕАЭС в настоящее время также отсутствуют конкретные требования к проведению ДКИ ГТЛП. К разработке высокотехнологичных лекарственных препаратов, в том числе *in vivo* ГТЛП, может применяться подход, основанный на анализе риска для определения объема необходимых сведений и требований к ДКИ [1].

Разработка программы ДКИ осуществляется с целью получения сведений, достаточных для оценки пользы и риска применения препарата у людей. На требования, предъявляемые к ДКИ ГТЛП, оказывают влияние их особенности, связанные с потенциальными *in vivo* эффектами трансгена, вектора (вирусных, бактериальных или плазмидных последовательностей) и вспомогательных веществ (носитель и/или медицинское изделие) [19].

Цель работы

Анализ существующих подходов и требований мировых регуляторных органов и международных организаций к дизайну и программам ДКИ *in vivo* ГТЛП для формирования концепции экспертной оценки объема и результатов ДКИ таких препаратов при государственной регистрации по правилам ЕАЭС, а также выявление основных аспектов проведения исследований фармакодинамики.

Общие аспекты дизайна ДКИ ГТЛП

Дизайн ДКИ ГТЛП должен учитывать следующие риски от их применения [17]:

- Возможность развития иммунологических реакций на продукт экспрессии трансгена и элементы системы доставки (иммуногенность).
- Потенциальная возможность интеграции в геном клеток реципиента для некоторых групп вирусных векторов, что может приводить к развитию генотоксичности, инсерционного мутагенеза, а в случае встраивания вблизи сайтов начала транскрипции онкогенов или генов регуляции клеточного цикла и к злокачественной трансформации клеток.
- Возможность вертикального переноса элементов системы доставки и трансгена, что может приве-

сти к снижению фертильности и развитию эмбриофетальной и постнатальной токсичности.

– Возможность инфицирования пациента вследствие образования репликационно-компетентного вируса (РКВ) при непреднамеренной рекомбинации вектора с комплементарным вирусом дикого типа, а также в результате реактивации вирусов, способных длительно находиться в латентном состоянии (например, вирус герпеса).

– Риск непреднамеренного воздействия вектора на здоровых людей и животных в результате выделения его в окружающую среду с физиологическими жидкостями реципиента.

– Риск накопления в организме реципиента неорганических неразлагаемых наночастиц в случае использования невирусных векторов.

На дизайн ДКИ могут повлиять характеристики конкретного продукта, включая, способ его введения, функции трансгенного продукта, возможности вектора встраиваться в геном клеток и особенностей заболевания, для лечения которого применяется рассматриваемый препарат [20].

Продолжительность исследований ДКИ должна позволять выявлять острые, хронические и/или отсроченные токсические эффекты, а также потенциал их разрешения. Согласно требованиям ICH продолжительность исследований на животных для большинства биотехнологических препаратов должна составлять 1–3 мес. и не превышать 6 мес. [21]. Обоснование продолжительности исследования должно основываться на характеристиках ГТЛП, таких как стабильность вектора, иммуногенность и экспрессия трансгена. Так, например, при использовании векторов на основе аденоассоциированного вируса (ААВ) устойчивая экспрессия трансгена достигается в течение 4-х недель [22]. Исходя из этого, исследования токсичности данного класса вирусных векторов должны составлять не менее 13 недель. Необходимость более длительного срока исследования токсичности может быть обусловлена, например, использованием новых векторов с неустановленными долгосрочными фармакологическими эффектами, длительным увеличением уровня экспрессии трансгена или особенностями, связанными со способом введения [20].

При выборе вида животного необходимо учитывать возможность выявления дозозависимых эффектов при проведении исследований фармакологии и профиля безопасности при исследованиях токсичности с целью выбора безопасной и эффективной начальной клинической дозы, учитывая, что данные о дозозависимых эффектах на животных моделях не могут быть в полной мере соотнесены с таковыми для человека [19].

Развитие у животных иммунного ответа на ГТЛП может привести к ограничениям возможности

фармакологической оценки. Для некоторых животных (например, приматов) характерно присутствие в крови антител к ААВ [23, 24]. В настоящее время не установлены предельные значения для приемлемых титров антител. В некоторых случаях для исключения видоспецифического иммунного ответа целесообразно использование гомологичной модели ГТЛП с терапевтическим геном животного [20].

Неопределенность, связанная с переносом дозы с животных на человека при переходе от ДКИ к КИ препаратов ГТ, обусловлена видовыми различиями в трансдукции целевых клеток и эффективности экспрессии трансгена. Вирусный вектор обычно вводится только один раз из-за развития иммунного ответа, который может нейтрализовать эффективность последующего введения препарата. Следовательно, повышение дозы у отдельного человека невозможно, и начальная клиническая доза должна быть выбрана таким образом, чтобы обеспечить пользу для пациента. Невирусные векторы, которые обычно не вызывают нейтрализующий иммунный ответ, могут вводиться несколько раз [20].

В таблице 2 представлена схема ДКИ ГТЛП [19]. Необходимо отметить, что в настоящее время требования ЕМА гармонизируются с нормативно-правовой базой ЕАЭС и будут реализованы в решении Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

Исследования могут быть комбинированными, например, исследования безопасности и биораспределения считается целесообразным объединять [19]. При обосновании объём ДКИ может быть изменен. В нормативно-правовой базе ЕС, а также ЕАЭС

предусмотрены механизмы регистрации с установлением пострегистрационных мер: условная регистрация и регистрация «в исключительных случаях», разрешающие предоставление данных ДКИ в сокращенном объёме и/или при отсутствии долгосрочных исследований [1, 25]. Так, при государственной регистрации в ЕС препарата *upstaza*, предназначенного для лечения орфанного заболевания, производитель не предоставил подтверждение эффективности препарата на моделях *in vivo*, исследования генотоксичности и канцерогенности. При исследовании биораспределения был проведен анализ ограниченного числа тканей и органов [4].

Примеры фармакологических исследований ГТЛП: объём, модели, определяемые параметры

В рамках исследований первичной фармакодинамики следует оценивать наличие и продолжительность клинической эффективности препарата с подтверждением его механизма действия. Также необходимо осуществить выбор режима дозирования, применимого в КИ, и установить наименьшую эффективную дозу препарата, не вызывающую токсических эффектов. Исследования механизма действия могут быть выполнены как на моделях *in vivo* (в том числе на гомологичных моделях животных), так и *in vitro*, и заключаются в демонстрации для системы доставки трансдукционной/трансфекционной способности, а также специфичности экспрессии трансгена/продукции функционально активного белка в целевых клетках [19]. Примеры используемых моделей, показатели оценки и другие аспекты первичных исследований фармакодинамики зарегистрированных в мире препаратов приведены в таблице 3.

Таблица 2
Схема доклинических исследований генотерапевтических препаратов *in vivo*
(составлена авторами согласно ЕМА/CAT/80183/2014 [19])

Table 2
Scheme of *in vivo* preclinical studies of gene therapy medicinal products
(compiled by the authors according to EMA/CAT/80183/2014 [19])

<p>I. Фармакологические исследования</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Первичная фармакодинамика 2) Фармакологическая безопасность 	<p>II. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами</p>
<p>III. Фармакокинетические исследования</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Биораспределение <ol style="list-style-type: none"> а) Распределение б) Персистенция в) Клиренс г) Риск передачи по зародышевой линии 2) Выделение препарата в окружающую среду 3) Фармакокинетика изделий или структурных компонентов препарата 	<p>IV. Токсикологические исследования</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Общая токсичность <ol style="list-style-type: none"> а) При однократном введении б) При многократном введении 2) Генотоксичность <ol style="list-style-type: none"> а) Нецелевая интеграция в геном б) Инсерционный мутагенез в) Опухолообразование 3) Иммуногенность и иммунотоксичность 4) Репродуктивная токсичность 5) Местная переносимость

Таблица 3

Основные аспекты первичных исследований фармакодинамики некоторых зарегистрированных препаратов

Table 3

Key aspects of primary pharmacodynamic studies of some authorized products

Zolgensma [2]	Roctavian [5]
<p><i>In vivo</i> исследование эффективности трансдукции:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) На новорожденных и взрослых мышах дикого типа. Внутривенное введение. Оценка процента трансдуцированных нейронов. Исследование уровня и локализации экспрессии трансгена. 2) На новорожденных и молодых яванских макаках. Внутривенное введение. Анализ срока, при котором вектор способен преодолеть гематоэнцефалический барьер. Подбор дозы. 3) На свиньях с моделью заболевания. Интратекальное введение. Период наблюдения: 6 и 10 недель. Иммуногистохимия. Анализ распределения вектора и уровня экспрессии трансгена. 	<p>Конечные точки: активность целевого белка, число копий ДНК вектора и РНК транскриптов в печени.</p> <p><i>In vivo</i> 1) Несколько исследований на самцах иммунодефицитных мышей с моделью заболевания. Внутривенное введение. Оценка дозозависимого уровня трансдукции и выбор дозы. Функциональная оценка коррекции коагуляции. Анализ молекулярного размера целевого белка, его легкой и тяжелой цепей. Период наблюдения: 2 и 6 мес.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) Два исследования на мышах дикого типа. Несколько доз. Период наблюдения: 13 и 26 недель. 3) На самцах иммунодефицитных мышей с моделью заболевания и на неонатальных мышах с целью разрешения применения препарата детям. 4) На яванских макаках. Сравнение векторов разных серотипов. Однократное внутривенное введение. Период наблюдения: 8 недель. 5) Сравнение эффектов на двух видах макак. Несколько доз. Период наблюдения: 6 недель. 6) На самцах яванских макак с иммуносупрессией. Анализ устойчивости экспрессии целевого белка на фоне иммуносупрессии.
Luxturna [3]	Vyjuvek [12]
<p><i>In vitro</i>: на клетках ретинального пигментного эпителия собак породы бриар: нормальные клетки и клетки, не вырабатывающие фермент RPE65. Оценка экспрессии целевого гена. Препарат гомологичный либо целевой. Дозозависимый эффект.</p> <p><i>In vivo</i>: На мышах или собаках породы бриар с моделью заболевания. Субретинальное введение. Гомологичный либо целевой препарат. Оценка показателей зрачковых реакций и зрительной функции. Период наблюдения: 6 мес.</p>	<p><i>In vitro</i>: На дермальных фибробластах и кератиноцитах пациентов, а также на трехмерной ортогональной модели из этих клеток. Дозозависимый анализ экспрессии мРНК, синтеза белка, ряда биохимических процессов и изменения адгезии клеток.</p> <p><i>In vivo</i>: 1) На здоровых мышах. Однократное внутрикожное введение или местное нанесение на рану. Анализ уровня трансдукции, экспрессии трансгена в местах введения и дозозависимого эффекта. Период наблюдения: 6 дней.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) На мышах с моделью заболевания. Однократное и повторное внутрикожное введение. Две дозы, различающиеся на порядок. Анализ уровня трансдукции и экспрессии трансгена в местах введения. Исследование строения кожи. 3) На модели ксенотрансплантата кожи человека с заболеванием на мышах. Однократное местное введение. Анализ целевого белка и строения кожи.
Imlygic [10]	Collategene [14]
<p><i>In vitro</i>: Оценка лизиса опухолевых клеток. Анализ дозозависимого эффекта через 24 ч и 48 ч.</p> <p><i>Ex vivo</i>: На самках мышей с опухолью. Внутриопухолевая инъекция гомологичного препарата. Исследование активации Т-лимфоцитов мышей, получивших препарат: высвобождение IFN_{γ} после сокультивирования с клетками опухоли. Период наблюдения: 7 дней.</p> <p><i>In vivo</i>: На сингенной модели меланомы у самок мышей с подкожно имплантированными опухолями. Региональное введение гомологичного или целевого препаратов. Одна или три дозы. Период наблюдения: 1 мес. Исследование влияния индуцированной иммуносупрессии на эффективность.</p>	<p><i>In vitro</i>: 1) Анализ белка, экспрессируемого из плазмиды, с помощью ИФА в линии клеток яичника китайского хомячка (СНО). Исследование молекулярной структуры целевого гена с помощью вестерн-блота.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) Исследования экспрессии целевого гена в клетках скелетных мышц человека после их трансфекции. 3) Анализ пролиферации трансдуцированных эндотелиальных клеток сосудов человека с помощью колориметрического теста. Выявление дозозависимого эффекта. <p><i>In vivo</i>: 1) На крысах с моделью ишемии задних конечностей. Исследование эффективности плазмиды. Период наблюдения – 26 дней. Гистологическое исследование мышц с окрашиванием капиллярных сосудов щелочной фосфатазой. Выявление дозозависимого эффекта.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) На 9-недельных самцах крыс. Определение концентрации целевого гена на 7-й день с помощью ИФА при однократном введении в большеберцовую мышцу. Сравнение экспрессии гена двух продуктов. 3) На 14-недельных кроликах. Три исследования по влиянию концентрации плазмиды и объема инъекции на экспрессию целевого гена путем измерения уровня экспрессии гена в мышце, в месте инъекции.

Прим.: IFN_{γ} – интерферон γ ; ИФА – иммуноферментный анализNote: IFN_{γ} , interferon γ ; ИФА, enzyme-linked immunosorbent assay

Из таблицы 3 видно, что разработчики, как правило, при выборе моделей для исследования предпочитают использовать как модели *in vivo*, так и модели *in vitro*, а демонстрацию терапевтического эффекта проводят, как правило, на животных с моделью заболевания. При этом используемые виды животных могут отличаться от «классических» (грызуны или нечеловекообразные обезьяны).

Так, например, для демонстрации эффективности препарата Luxturna были использованы собаки породы бриар, у которых клетки ретикулярного пигментного эпителия могут быть дефектны по гену фермента *RPE65* в результате врожденной мутации. Такие животные демонстрируют потерю зрения и считаются крупной животной моделью заболевания человека – наследственной дистрофии сетчатки [3]. Собаки породы лхасо апсо могут быть носителями и болеть таким генетическим заболеванием, как гемофилия В, связанная с дефицитом фактора свертывания крови IX. Поэтому в ходе фармакодинамических исследований препарата beqvez использовался гомологичный препарат – вектор с вариантом антигемофилического фактора IX собак [6]. Одна из моделей для исследования эффективности препарата zolgensma на свиньях была получена искусственно путем трансдукции поросят с помощью конструкции короткой шпилечной РНК (shRNA) для подавления экспрессии мРНК гена *SMN1* и снижения экспрессии белка SMN (индуцированная модель спинальной мышечной атрофии) [2].

Путь введения препарата и режим дозирования в исследованиях первичной фармакодинамики должны быть аналогично применимым в клинике, если не обосновано иное.

Исследования фармакологической безопасности проводится с целью изучения влияния ГТЛП на жизненно важные системы органов (сердечно-сосудистую, дыхательную и центральную нервную системы), определенные по результатам исследований биораспределения, и могут быть объединены с исследованиями токсичности и фармакокинетики [19].

Закключение

В разных странах мира около 20 *in vivo* ГТЛП разрешены для клинического применения. В РФ зарегистрированы золгенсма, лукстурна и неоваскулген. Однако нормативно-правовое сопровождение разработки, проведения ДКИ и КИ таких препаратов в рамках законодательства ЕАЭС в настоящее время разработано не полностью. Учитывая необходимость гармонизации нормативной базы ЕАЭС в области ЛС с требованиями ЕС, проведенное исследование для выявления ключевых особенностей дизайна ДКИ *in vivo* ГТЛП основывалось на оценке документов ЕС, а также экспертных отчетах препаратов, зарегистрированных в мире. В результате анализа этих докумен-

тов при составлении дизайна ДКИ, обосновании продолжительности исследований, выборе *in vitro* и/или *in vivo* моделей была показана необходимость оценки пользы и рисков от применения *in vivo* ГТЛП (иммунотенность, возможность интеграции в геном клетки, вертикальный перенос по зародышевой линии, образование репликационно-компетентного вируса, характеристик продукта, способа введения и показаний к применению препарата, целевой когорты пациентов, активности и функций трансгенного продукта в клетках и других параметров).

Схема ДКИ ГТЛП *in vivo* должна включать фармакологические исследования, фармакокинетические исследования (в том числе, биораспределение), токсикологические исследования (в том числе, генотоксичность) и взаимодействие с другими лекарственными препаратами.

Необходимо отметить возможность сокращения объема и/или отсутствия долгосрочных исследований с установлением пострегистрационных мер, предусмотренных нормативно-правовой базой ЕАЭС: условной регистрации и регистрации в исключительных случаях.

Фармакокинетические исследования должны служить подтверждением механизма действия препарата (трансфекционная способность системы доставки и специфичность экспрессии трансгена в целевых клетках), проводиться, по возможности, на моделях животных *in vitro* и *in vivo* с моделью заболевания (при этом исследуемый продукт может быть гомологичным), важно использовать путь введения и режим дозирования, аналогичные применимым в КИ.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования:

О.А. Рачинская, В.А. Меркулов

Сбор, анализ и интерпретация данных: О.А. Рачинская, Е.В. Мельникова

Подготовка и редактирование текста: О.А. Рачинская, Е.В. Мельникова

Author contributions

Concept and design: Rachinskaya, Merkulov

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Rachinskaya, Melnikova

Manuscript drafting and revising: Rachinskaya, Melnikova

Литература/References

1. Совет Евразийской экономической комиссии. Решение от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Дата обращения: 13.04.2025. https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/cf0/9pi8f6zal9za9xhhcz1lt5aq6nxd7gvi/cncd_21112016_78_doc.pdf
2. Eurasian Economic Commission Council. Resolution No. 78 of November 03, 2016 “On the Rules of Marketing Authorization and Assessment of Medicinal Products for Human Use”. Accessed April 13, 2025. (In Russ.). https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/cf0/9pi8f6zal9za9xhhcz1lt5aq6nxd7gvi/cncd_21112016_78_doc.pdf

2. European Medicines Agency. *Assessment Report: Zolgensma. International Non-Proprietary Name: Onasemnogene Apeparvovec. Procedure No. EMEA/H/C/004750/0000*. European Medicines Agency; 2020. Accessed April 13, 2025. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf
3. European Medicines Agency. *Assessment Report: Luxturna. International Non-Proprietary Name: Voretigene neparvovec. Procedure No. EMEA/H/C/004451/0000*. European Medicines Agency; 2019. Accessed April 13, 2025. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/luxturna-epar-public-assessment-report_en.pdf
4. European Medicines Agency. *Assessment Report: Upstaza. International Non-Proprietary Name: Eladocagene exuparvovec. Procedure No. EMEA/H/C/005352/0000*. European Medicines Agency; 2022. Accessed April 13, 2025. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/upstaza-epar-public-assessment-report_en.pdf
5. European Medicines Agency. *Assessment Report: Roctavian. International Non-Proprietary Name: Valoctocogene roxaparvovec. Procedure No. EMEA/H/C/005830/0000*. European Medicines Agency; 2022. Accessed April 13, 2025. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/roctavian-epar-public-assessment-report_en.pdf
6. European Medicines Agency. *Assessment Report: Durveqitx. International non-proprietary name: Fidanacogene elaparvovec. Procedure No. EMEA/H/C/004774/0000*. European Medicines Agency; 2024. Accessed April 13, 2025. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/durveqitx-epar-public-assessment-report_en.pdf
7. European Medicines Agency. *Assessment Report: Glybera. International Nonproprietary Name: Alipogene tiparvovec. Procedure No. EMEA/H/C/002145*. European Medicines Agency; 2012. Accessed April 13, 2025. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/glybera-epar-public-assessment-report_en.pdf
8. *Summary Basis for Regulatory Action – HEMGENIX*. FDA; 2022. Accessed April 13, 2025. <https://www.fda.gov/media/164094/download?attachment>
9. *Summary Basis for Regulatory Action – ELEVIDYS*. FDA; 2023. Accessed April 13, 2025. <https://www.fda.gov/media/169746/download?attachment>
10. European Medicines Agency. *Assessment Report: Imlygic. International Non-Proprietary Name: Talimogene laherparepvec. Procedure No. EMEA/H/C/002771/0000*. European Medicines Agency; 2019. Accessed April 13, 2025. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imlygic-epar-public-assessment-report_en.pdf
11. *Delytact Injection Daiichi Sankyo Company, Limited Review Report*. PMDA; 2021. Accessed April 13, 2025. <https://www.pmda.go.jp/files/000242808.pdf>
12. *Summary Basis for Regulatory Action – VYJUVEK*. FDA; 2022. Accessed April 13, 2025. <https://www.fda.gov/media/169342/download?attachment>
13. *Summary Basis for Regulatory Action – ADSTILADRIN*. FDA; 2022. Accessed April 13, 2025. <https://www.fda.gov/media/164532/download?attachment>
14. Мельникова Е.В., Рачинская О.А., Меркулов В.А. Высокотехнологические лекарственные препараты на основе онколитических вирусов (часть 1: разработка и регистрация в КНР). *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2021;11(3):148–159. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-148-159>
15. Melnikova EV, Rachinskaya OA, Merkulov VA. Advanced therapy medicines based on oncolytic viruses (part I: development and authorisation of products in China). *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(3):148–159. (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-148-159>
16. *Collatogene Intramuscular Injection 4 mg AnGes, Inc. Review Report*. PMDA; 2019. Accessed April 13, 2025. <https://www.pmda.go.jp/files/000231386.pdf>
17. Неоваскулген® (Neovascugen). Регистр лекарственных средств России. Дата обновления: 07.03.2025. Дата обращения: 13.04.2025. <https://www.rlsnet.ru/drugs/neovaskulgen-41743>
18. Неоваскулген. Регистр лекарственных средств России. Updated March 7, 2025. Accessed April 13, 2025. (In Russ.). <https://www.rlsnet.ru/drugs/neovaskulgen-41743>
19. Астапова О.В., Берчатова А.А. Генотерапевтические препараты: аспекты доклинического изучения безопасности. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):73–96. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-329>
20. Astapova OV, Berchatova AA. Gene therapy medicinal products: non-clinical safety studies. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(1):73–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-329>
21. Мельникова Е.В., Меркулова О.В., Меркулов В.А. мировая практика научного консультирования по вопросам разработки и регистрации инновационных препаратов. *БИОфарматы. Профилактика, диагностика, лечение*. 2021;21(3):167–177. <https://doi.org/10.30895/2221-996x-2021-21-3-167-177>
22. Melnikova EV, Merkulova OV, Merkulov VA. World practice of providing scientific advice on the development and authorisation of innovative medicines. *Biological Products Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2021;21(3):167–177. (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996x-2021-21-3-167-177>
23. European Medicines Agency. *Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products*. European Medicines Agency; 2018. Accessed April 13, 2025. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-and-clinical-aspects-gene-therapy-medicinal-products_en.pdf
24. Moffit JS, Blanset DL, Lynch JL, et al. Regulatory consideration for the nonclinical safety assessment of gene therapies. *Hum Gene Ther*. 2022;33(21–22):1126–1141. PMID: 35994386. PMCID: PMC9700330. <https://doi.org/10.1089/hum.2022.090>
25. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *ICH Harmonised Tripartite Guideline: Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals S6(R1)*. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2011. Accessed April 13, 2025. https://database.ich.org/sites/default/files/S6_R1_Guideline_0.pdf
26. Chowdhury EA, Meno-Tetang G, Chang HY, et al. Current progress and limitations of AAV mediated delivery of protein therapeutic genes and the importance of developing quantitative pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) models. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021;170:214–237. PMID: 33486008. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.01.017>
27. Ail D, Ren D, Brazhnikova E, et al. Systemic and local immune responses to intraocular AAV vector administration in non-human primates. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2022;24:306–316. PMID: 35229004. PMCID: PMC8844404. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2022.01.011>
28. Ros-Gañán I, Hommel M, Trigueros-Motos L, et al. Optimising the IgG-degrading enzyme treatment regimen for enhanced adeno-associated virus transduction in the presence of neutralising

antibodies. *Clin Transl Immunology*. 2022;11(2):e1375. PMID: 35228870. PMCID: PMC8867416. <https://doi.org/10.1002/cti2.1375>
25. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency (Text with EEA relevance). EUR-Lex; 2022. Accessed April 13, 2025. <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj>

Сведения об авторах

Рачинская Ольга Анатольевна, к. б. н., ведущий эксперт лаборатории биомедицинских клеточных продуктов, Научный центр экспертизы средств медицинского применения (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8377-9205>

Мельникова Екатерина Валерьевна, к. б. н., начальник лаборатории биомедицинских клеточных продуктов, Научный центр экспертизы средств медицинского применения (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9585-3545>

Меркулов Вадим Анатольевич, д. м. н., профессор, заместитель генерального директора, Научный центр экспертизы средств медицинского применения (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200093-9).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors credentials

Olga A. Rachinskaya, Cand. Sci. (Bio.), Leading Expert, Laboratory of Biomedical Cell Products, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8377-9205>

Ekaterina V. Melnikova, Cand. Sci. (Bio.), Head of the Laboratory of Biomedical Cell Products, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9585-3545>

Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy General Director, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Funding:

The study was carried out within the framework of FSBI "SCEEMP" No. 056-00001-25-00 for applied scientific research (Research State Registration Number No. 124022200093-9).

Conflict of interest: none declared.