

Высокотехнологические лекарственные препараты на основе онколитических вирусов (часть 2: разработка и регистрация препарата IMLYGIC®)

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Единственный зарегистрированный в США и Европейском союзе препарат на основе онколитического вируса (ОЛВ) генетически модифицированный вирус простого герпеса 1 типа — IMLYGIC® (BioVex, Inc. — Amgen, Inc.) — был разработан и разрешен для применения в медицинской практике в виде монотерапии рецидивирующей нерезектабельной меланомы кожи. Цель работы — анализ материалов, касающихся разработки и регистрации препарата IMLYGIC®, для дальнейшего использования полученных данных об особенностях проведения доклинических (ДКИ) и клинических исследований (КИ) препаратов на основе онколитических вирусов в национальной регуляторной практике и в регуляторной практике Евразийского экономического союза. Анализ результатов ДКИ и КИ, опубликованных в открытых источниках, показал, что уменьшение размеров как инъецированных, так и удаленных от места введения препарата опухолей / поражений кожи свидетельствует о местном и системном эффектах IMLYGIC®, достигаемых в результате лизирующего действия вируса на клетки опухоли. Отмечено, что впервые при проведении КИ препарата IMLYGIC® для оценки эффективности противоопухолевого препарата в качестве первичной точки была использована частота устойчивого ответа на терапию, а не общая выживаемость. Преимущества терапии IMLYGIC® были выявлены во всех вторичных конечных точках, кроме общей выживаемости. Значимая эффективность использования препарата была продемонстрирована только у пациентов без висцеральных поражений, что отразилось на ограничении показаний к применению. Серьезных или тяжелых побочных эффектов, связанных с применением IMLYGIC®, не выявлено. Показано, что при возникновении симптомов вирусной инфекции существует возможность нейтрализовать ОЛВ за счет чувствительности препарата к ацикловиру. В России в настоящее время высокотехнологические лекарственные препараты на основе ОЛВ для применения в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии могут быть зарегистрированы по правилам Евразийского экономического союза.

Ключевые слова: терапия онкологических заболеваний; онколитические вирусы; генетические модификации вирусов; доклинические исследования; клинические исследования; регистрация препаратов

Для цитирования: Мельникова ЕВ, Рачинская ОА, Меркулов ВА. Высокотехнологические лекарственные препараты на основе онколитических вирусов (часть 2: разработка и регистрация препарата IMLYGIC®). *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(4):218–227. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-218-227>

* **Контактное лицо:** Мельникова Екатерина Валерьевна; MelnikovaEV@expmed.ru

Advanced Therapy Medicines Based on Oncolytic Viruses (Part II: Development and Authorisation of IMLYGIC®)

Е. В. Melnikova*, О. А. Rachinskaya, V. A. Merkulov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. The only oncolytic virus-based product authorised in the US and EU—IMLYGIC®, a genetically modified herpes simplex virus type 1 (by BioVex Inc., a subsidiary of Amgen, Inc.)—was developed and approved for clinical use as monotherapy for recurrent unresectable melanoma. The aim of the study was to analyse materials on IMLYGIC® development and authorisation in order to be able to use the data on specific aspects of preclinical and clinical trials of oncolytic virus-based products in the development of regulatory framework for Russia and the EAEU. The publicly available preclinical and clinical trial results demonstrate a decrease in the size of both tumours being injected and remote tumours/skin lesions, which supports the local and systemic effects of IMLYGIC® due to the lysis effect of the virus on the tumour cells. The clinical trials of IMLYGIC® were the first to use the durable response rate, and not the overall survival, as the primary endpoint of the efficacy of the anticancer drug. Benefits of IMLYGIC® therapy were observed across all the secondary endpoints, except overall survival. Significant efficacy of the drug therapy was demonstrated only in patients without visceral lesions, which resulted in limitations of indications for use. There have been no serious or severe adverse effects associated with IMLYGIC®. If symptoms of viral infection develop, they can be neutralized thanks to the product's sensitivity to acyclovir. At present, advanced therapy medicinal products derived from an oncolytic virus may be authorised in Russia for clinical use as monotherapy or combination therapy, according to the EAEU regulations.

Key words: cancer therapy; oncolytic viruses; virus genetic modifications; preclinical trials; clinical trials; marketing authorisation

For citation: Melnikova EV, Rachinskaya OA, Merkulov VA. Advanced therapy medicines based on oncolytic viruses (part II: development and authorisation of IMLYGIC®). *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(4):218–227. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-218-227>

* **Corresponding author:** Ekaterina V. Melnikova; MelnikovaEV@expmed.ru

В настоящее время в мире ведутся разработки в области применения онколитических вирусов (ОЛВ) для лечения злокачественных новообразований различных нозологий. В международном реестре клинических исследований (КИ)¹ зарегистрировано несколько десятков КИ препаратов, разработанных на основе различных опухолеселективных и самоактивирующихся ОЛВ. Однако препаратов, получивших разрешение на применение в медицинской практике, в мире всего три. Два из них были созданы в КНР: Gendicine® (SiBiono GeneTech Co., LTD) и Oncorine® (Shanghai Sunway Biotech Co., LTD), особенности их разработки и регистрации были описаны в статье, опубликованной ранее [1], третий препарат — IMLYGIC® (BioVex, Inc. — Amgen, Inc.) в 2015 г. получил разрешение на применение сначала в США, а затем в странах Европейского союза.

IMLYGIC® (Talimogene laherparepvec) — препарат, основанный на применении генетически модифицированного ОЛВ простого герпеса 1 типа (ВПГ-1), предназначенный для местного лечения нерезектабельных кожных, подкожных и узловых поражений у пациентов с рецидивом меланомы после операции. Данное заболевание считается одной из самых трудноизлечимых форм рака, лечение которой осуществляется комплексными способами, в том числе с помощью химиотерапии. Так, среднее время общей выживаемости при неоперабельной меланоме III и IV стадий составляет 7,1 мес., а показатели выживаемости в течение 1, 2 и 5 лет составляют 32,3, 12,5 и 3,9% соответственно [2].

IMLYGIC® является репликационно-компетентным производным ВПГ-1, экспрессирующим биологически активную форму человеческого гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (granulocyte-macrophage colony stimulating factor 2, GM-CSF), две копии гена которого заменили удаленные последовательности генов вирулентности ICP34.5 ВПГ-1 дикого типа, штамма JS1. Функциональная делеция гена ICP34.5 обеспечивает подавление репликации вируса в нормальных тканях. Еще одна делеция в геноме ВПГ-1 дикого типа — гена ICP47 — обеспечивает экспрессию цитоплазматических антигенов на молекулах главного комплекса гистосовместимости класса I, обеспечивающих иммуносупрессию CD8+ Т-клетками. Геном генетически модифицированного ВПГ-1 содержит также интактный (действующий) ген тимидинкиназы, поэтому ОЛВ чувствителен к противовирусному препарату ацикловир².

Механизм действия препарата заключается в избирательном инфицировании и лизисе

опухолевых клеток, а экспрессия GM-CSF усиливает ответ на опухолевые антигены, высвобождающиеся при репликации вируса в опухолевых клетках. Однако точные механизмы действия препарата до конца не изучены.

Цель работы — анализ материалов, касающихся разработки и регистрации препарата IMLYGIC®, для дальнейшего использования полученных данных об особенностях проведения доклинических и клинических исследований препаратов на основе онколитических вирусов в национальной регуляторной практике и в регуляторной практике ЕАЭС.

Был проведен анализ данных о разработке и регистрации препарата, представленных в свободном доступе на сайте производителя препарата, в публичных докладах и нормативной документации зарубежных регуляторных органов, в международных реестрах клинических исследований и научных публикациях.

РАЗРАБОТКА И РЕГИСТРАЦИЯ ПРЕПАРАТА IMLYGIC®

Контроль качества препарата IMLYGIC® основан на риск-ориентированном подходе по оценке технологических параметров в процессе производства активной субстанции (примеси, характеристики безопасности) с последующим тестированием выпуска серии препарата. Все серии конечного препарата контролируются по показателям: идентичность, чистота, стерильность, бактериальные эндотоксины и активность, а также внешний вид (прозрачность, цветность), аномальная токсичность и общие тесты (рН, осмоляльность, объем, видимые включения). Активность препарата определяется по следующим критериям: способность инфицирования клеток-мишеней, продукция GM-CSF и его биологическая активность. Вирусная безопасность, помимо тщательного контроля исходного сырья и материалов, использования клеточного субстрата (клеток Vero) с проверенным профилем безопасности, обширного тестирования на вирусные агенты производственных банков клеток и вирусов, обеспечивается тестированием на вирусную безопасность продуктов на критических этапах производства (в том числе тестирование *in vitro* каждой серии на стадии сбора вируса).

Критерии приемлемости спецификаций на активную субстанцию и готовый препарат были установлены по результатам серийного анализа качества 36 партий активных субстанций, которые использовались в производстве 59 серий готового препарата для КИ и коммерческого использования³.

¹ ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=oncolytic+viruses&cntry=&state=&city=&dist=>

² IMLYGIC® safety data sheet. Amgen 2018. <https://www.msds.amgen.com/~media/amgen/repositorysites/msds-amgen-com/imlygicds.ashx>

³ EMA/734400/2015/corr.1. Imlygic. Assessment report. EMA; 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imlygicepar-public-assessment-report_en.pdf

IMLYGIC®. Summary Basis for Regulatory Action. FDA; 2015. <https://wayback.archive-it.org/7993/20190425013447/https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM473103.pdf>

Доклинические исследования (ДКИ) активности препарата проводились с использованием гомологичного мышинового препарата OncoVEX^{mouseGM-CSF} при внутриопухолевых инъекциях мышам с сингенными опухолями, результаты которых свидетельствовали об уменьшении объема опухолей и повышении в клетках опухоли уровня GM-CSF по сравнению с уровнем фактора в крови животных. Противоопухолевый ответ наблюдался также в опухолях, в которые препарат не вводили (однако эффект был заметно снижен). У мышей наблюдался Т-клеточный иммунный ответ: увеличение синтеза интерферона- γ (ИФН- γ). Сведения о ДКИ, проведенных для регистрации препарата IMLYGIC[®], представлены в таблице 1⁴.

КИ, на основе которых препарат получил разрешение на продажу в Европейском союзе, включали два основных исследования второй и третьей фаз и два КИ по расширенным протоколам этих основных исследований (табл. 2). Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) рассматривало в ходе регистрации только КИ 005/05.

Особенностью дизайна данных КИ является впервые согласованное регуляторными органами использование в качестве первичной точки оценки эффективности препарата для лечения онкологического заболевания частоты устойчивого ответа (Durable Response Rate, DRR), определяемой как доля (%) испытуемых с полным (Complete Response, CR) или частичным ответом (Partial Response, PR) на терапию, поддерживаемым непрерывно в течение минимум 6 мес. Основным принципом доказательства эффективности противоопухолевого препарата, признанным во всем мировом сообществе, является демонстрация пользы для пациента предпочтительно с точки зрения улучшения выживаемости, ослабления прогрессирования заболевания и тем самым облегчения симптомов, вызванных болезнью. При оценке соотношения пользы и риска при новой терапии ОЛВ регуляторными органами было признано, что DRR, а также улучшение контроля над заболеванием сами по себе могут быть клиническим преимуществом для пациента, что позволяет задержать начало проявления симптомов прогрессирования заболевания для пациентов, нуждающихся в дальнейшем лечении.

В ходе регистрационных процедур Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) рассматривался также вопрос выбора препарата сравнения — рекомбинантного GM-CSF. Комитетом по передовой терапии EMA (Committee for Advanced Therapies, CAT) данный выбор был признан приемлемым,

так как на момент начала исследования число возможных и доступных вариантов активного лечения было ограничено: дакарбазин (Dacarbazine) и высокие дозы интерлейкина-2 (ИЛ-2) были основными методами лечения.

Первичный анализ результатов КИ фазы III 005/05 Talimogene laherparepvec показал статистически значимое улучшение первичной конечной точки, DRR, у пациентов, получавших препарат, по сравнению с группой пациентов, получавших рекомбинантный GM-CSF (16,3% против 2,1%). Общая выживаемость (OS) была вторичной конечной точкой, и исследование не имело достаточной статистической мощности, чтобы показать статистически значимую разницу для этой конечной точки. Тенденция к увеличению OS наблюдалась в группе пациентов, получавших целевой препарат, по сравнению с группой, получавшей рекомбинантный GM-CSF (медианы OS 23,3 и 18,9 мес. соответственно, 95% доверительный интервал 2,7–29,2 при уровне статистической значимости $p = 0,0511$) [3, 4].

Анализ всех вторичных конечных точек (табл. 2), кроме OS, свидетельствует о преимуществе лечения Talimogene laherparepvec по сравнению с препаратом на основе рекомбинантного GM-CSF. Время до начала ответа на терапию было схожим в обеих группах [3, 4].

Анализ ответа на терапию показал местный и системный эффекты препарата: почти две трети поражений, в которые был введен препарат, и одна треть поражений, в которые препарат не вводился, уменьшились в размерах на 50% и более.

В анализе, группирующем стадии заболевания в соответствии с наличием или отсутствием висцерального заболевания, показатели DRR при применении Talimogene laherparepvec и GM-CSF составили 25,2% против 1,2% у пациентов со стадией заболевания IIIВ-С/IVM1a и 5,3% против 3,6% у пациентов со стадией заболевания IVM1b-с соответственно. У пациентов со стадией IIIВ-С/IVM1a наблюдались также последовательные результаты по объективной частоте ответа (40,5% против 2,3% GM-CSF, (CR 16,6% против 0% GM-CSF)) и в целом показатель OS для группы пациентов, получавших препарат Talimogene laherparepvec, превосходил на 19,6 мес. (41,1 мес. — OS для группы пациентов, получавших препарат Talimogene laherparepvec, против 21,5 мес. — OS для группы пациентов, получавших GM-CSF) [3, 4].

Таким образом, на основании полученных результатов оценки эффективности терапии в зависимости от стадии заболевания препарат показан для применения у пациентов без висцеральных поражений. Помимо этого, Комитетом по передовой терапии EMA были выдвинуты три условия

⁴ Там же.

Таблица 1. Доклинические исследования препарата IMLYGIC®, проведенные при регистрации в США и Европейском союзе

Table 1. Non-clinical studies of IMLYGIC® for marketing authorisation in the USA and the European Union

Исследования Studies	Дизайн Design	Результат Result
Фармакологические исследования Pharmacology	- <i>In vitro</i> : модели на опухолевых линиях клеток человека и мыши - <i>In vitro</i> : human and mouse tumour cell line models	- Цитотоксический эффект <i>in vitro</i> - Cytotoxic effect <i>in vitro</i>
	- <i>In vivo</i> на моделях подкожных опухолей мышей и ксенографтах опухолей человека - <i>In vivo</i> : mouse subcutaneous tumour models and xenografts of human tumours	- Регрессия опухоли в месте введения, системный противоопухолевый ответ (регрессия неинъецированных контралатеральных опухолей у иммунокомпетентных мышей); - прямые и системные дозозависимые противоопухолевые эффекты, наибольший противоопухолевый эффект наблюдался при самой высокой дозе (три дозы по 5×10^6 БОЕ); - противоопухолевая эффективность (на моделях сингенных мышей с опухолями меланомы B16F10-muNectin1) - Tumour regression at the injected site, systemic anti-tumour response (regression of the non-injected contralateral tumours in immunocompetent mice); - direct and systemic antitumour effects were dose dependent, with the greatest anti-tumour effect seen with the highest dose (three doses of 5×10^6 PFU) - anti-tumour efficiency (in B16F10-muNectin1 melanoma syngeneic tumour models)
Биораспределение, высвобождение вируса и репликация вируса (в соответствии с правилами GLP) Biodistribution, virus release and virus replication (in accordance with GLP regulations)	- При подкожном, внутривенном и внутриопухолевом введении интактным мышам и мышам с опухолями - Subcutaneous, intravenous, and intratumoural administration to naive and tumour-bearing mice	- Биораспределение было наиболее интенсивным после внутривенного введения, за которым следовали внутриопухолевое и подкожное введения; - наибольшее содержание вирусной ДНК было обнаружено в месте инъекции (опухоль или место под кожей в боку животного), крови, органах и тканях с высокой перфузией крови (сердце, печень, легкие, почки и селезенка); - как правило, вирусная ДНК была быстро нейтрализована, возможно, из-за реакции антител против ВПГ, но присутствие вирусной ДНК обнаруживалось в некоторых тканях длительное время (до 84 сут), что свидетельствует о возможной персистенции и репликации вируса - Biodistribution was most extensive after intravenous dosing, followed by intratumoural and subcutaneous dosing; - highest contents of viral DNA were detected in the injection site (tumour or subcutaneous site in the flank of the animal), blood and organs and tissues with high blood perfusion such as heart, liver, lungs, kidneys, and spleen; - generally, the viral DNA was cleared rapidly possibly due to an anti-HSV antibody response, but presence of viral DNA was detected in some tissues after a prolonged time (up to 84 days) suggesting persistence and possible replication of virus
	- Инъекции препарата в предстательную железу собак - Intraprostatic administration to dogs	- Вирусная ДНК была обнаружена в поясничном и шейном отделах спинного мозга собак, что может свидетельствовать о средстве вируса к тканям нервной системы несмотря на то что ген нейровирулентности ICP34.5 был удален из вирусного генома - Viral DNA was also detected in lumbar and cervical spinal cord, which may indicate virus affinity for nervous system tissue, although ICP34.5 gene has been removed from the viral genome
	- Внутриопухолевое введение мышам BALB/c с опухолями A20, трехкратное введение в дозах: 1×10^5 БОЕ или 5×10^5 БОЕ - Intratumoural administration to BALB/c mice bearing A20 tumours, at three doses of 1×10^5 PFU or 5×10^5 PFU	- Вирусная ДНК была обнаружена в 90 и 100% образцов опухолей, собранных через 24 ч после введения в группах с низкой и высокой дозой соответственно; - количество опухолей, содержащих вирусную ДНК, уменьшалось со временем; - вирусная ДНК не обнаруживалась в опухолях между 50 и 70 сут после последней дозы, но снова появилась на 84 сут примерно в 15 и 25% образцов опухолей из групп низких и высоких доз соответственно - Viral DNA was detected in 90 and 100% of tumour samples collected at 24 hours post dose in the low and high dose groups, respectively; - the number of tumour samples positive for viral DNA decreased over time; - viral DNA was not detectable in tumours between 50 and 70 days post last dose, while coming up again at 84 days post last dose in approximately 15% and 25% of tumour samples from the low and high dose groups, respectively
- Экскреция препарата с мочой и калом, а также с выделениями из слезной и слюнной желез и со слюнистой оболочки носа животных - Excretion of the preparation to urine and faeces, and shedding to lachrymal glands, nasal mucosa, and salivary glands of the animals	- Вероятность выделения вируса с мочой, фекалиями, через слезные железы, слизистую оболочку носа и слюнные железы низка. Один образец слюнной железы от одного животного дал положительный результат через 28–42 сут. Это подтверждает низкий риск высвобождения и передачи вируса третьим лицам - Viral excretion to urine or faeces is very low, and likewise, viral shedding to lachrymal glands, nasal mucosa, and salivary glands is low. One salivary gland sample tested positive at 28–42 days time point. These data support the conclusion that the risk of shedding and transmission to third parties is small	

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Исследования Studies	Дизайн Design	Результат Result
<p>Токсикологические исследования (в соответствии с правилами GLP) Toxicology (in accordance with GLP regulations)</p>	<p>- Исследование введения повторных доз: при повторных подкожных введениях препарата в течение 12 недель мышам BALB/c; переносимость препарата у мышей с опухолями; эмбриотоксичность у мышей линии BALB/c - Evaluation of repeated dosing: repeated subcutaneous dosing for up to 12 weeks in the BALB/c mice; tolerability of the preparation in tumour bearing mice; embryotoxicity in the BALB/c mice</p>	<p>- Препарат хорошо переносился при внутриопухолевой инъекции до дозы 5×10^6 БОЕ у животных с опухолями в условиях, допускающих репликацию вируса, а также при подкожном введении мышам без опухолей до дозы 1×10^7 БОЕ. Признаков системной токсичности не наблюдалось. Как правило, наблюдаемые результаты были обратимыми. Случаи гибели мышей не были связаны с препаратом; - не наблюдалось существенных побочных эффектов, связанных с фертильными функциями или влияющих на плод. Вирусная ДНК была обнаружена в крови плода в концентрации менее 0,001% от концентрации в крови матери, что позволяет предположить у IMLYGIC® способность преодолевать плацентарный барьер; - отсутствие влияния на развитие плода при введении препарата во время органогенеза беременным мышам в дозах до 10^7 БОЕ (в 60 раз выше максимальной клинической дозы); - местные реакции в месте инъекции в конце восстановительного периода либо отсутствовали, либо демонстрировали заживление; - при дозах до или 10^7 БОЕ (в 60 раз превышающих клиническую дозу) однократные или повторные дозы препарата, вводимые подкожно, в опухоль или внутривенно, хорошо переносились иммунокомпетентными мышами, крысами и собаками. Неблагоприятные неврологические эффекты не наблюдались - The preparation was well tolerated after intratumoural injection up to a dose level of 5×10^6 PFU in tumour-bearing animals under conditions allowing viral replication, as well as after subcutaneous administration in tumour-free mice up to a dose level of 1×10^7 PFU. There were no signs of systemic toxicity. Generally, the observed results were reversible. Deaths of mice were not related to treatment with the preparation; - there were no significant adverse effects on maternal functions or on the foetus. Viral DNA was detected in foetal blood at the concentration less than 0.001% of the concentration in the maternal blood, which suggests that IMLYGIC® is capable of crossing the placental barrier. - no effects on embryo-foetal development were observed when the preparation was administered during organogenesis to pregnant mice at doses up to 10^7 PFU (60-fold higher compared to the maximum clinical dose); - local reactions at the injection site were either absent at the end of the recovery period or demonstrated resolution or healing; - at doses up to or 10^7 PFU (60-fold higher compared to the maximum clinical dose), single or repeated doses of the preparation administered by subcutaneous, intravenous, or intratumoural injections were well tolerated in immunocompetent mice, rats, and dogs. No adverse neurological effects were observed.</p>
<p>Фармакокинетические исследования Pharmacokinetics</p>	<p>Не проводились, учитывая механизм действия препарата No pharmacokinetic studies were performed considering the mechanism of action of the preparation</p>	
<p>Генотоксичность Genotoxicity</p>	<p>Не проводилось в соответствии с руководством ICH S6(R1). Генетически модифицированный вирус ВПГ-1 содержит двухцепочечную ДНК, образует стабильные эписомы и не интегрирует с ДНК клеток хозяина. Поэтому риск инсерционного мутагенеза считается незначительным No genotoxicity studies were performed in accordance with ICH S6(R1). The genetically modified HSV-1 virus contains double-stranded DNA, forms stable episomes and does not integrate with host DNA. Therefore, the risk of insertional mutagenesis is considered negligible</p>	
<p>Канцерогенность Carcinogenicity</p>	<p>Не проводилось в соответствии с руководством ICH S9. Канцерогенный потенциал терапии на основе ВПГ-1 оценивался путем анализа имеющихся эпидемиологических данных. Кроме того, генетическая модификация вируса снижает эффективную репликацию в нормальных клетках и делает риск канцерогенеза ниже, чем при использовании ВПГ-1 дикого типа. Считается маловероятной возможность препарата индуцировать развитие опухоли. Данные по препарату и ВПГ-1 дикого типа не указывают на канцерогенный риск у человека No carcinogenicity studies were performed in accordance with ICH S9. The carcinogenic potential of an HSV-1-based therapy was evaluated by review of the available epidemiological data. In addition, the genetic modification of the virus reduces efficient replication in normal cells and reduces the risk of carcinogenesis as compared to wild-type HSV-1. It is considered unlikely that the preparation will induce tumour development. Available data for the drug and wild-type HSV-1 do not indicate a carcinogenic risk in humans</p>	

Примечание. ВПГ — вирус простого герпеса; БОЕ — бляшкообразующие единицы; GLP — правила надлежащей лабораторной практики.

Note. HSV—Herpes simplex virus; PFU—plaque-forming unit; GLP—good laboratory practice.

для получения разрешения на продажу с проведением постмаркетинговых исследований:

- дальнейшее изучение роли биомаркеров для прогнозирования эффективности препарата;
- выявление подгрупп пациентов, у которых препарат был эффективен;

— изучение эффективности комбинированного лечения препаратом в сочетании с хирургическими методами лечения или в сочетании с терапией Pembrolizumab.

Безопасность IMLYGIC® была оценена в КИ NCT00769704 у 295 пациентов, получивших

Таблица 2. Клинические исследования препарата IMLYGIC®, проведенные при регистрации в Европейском союзе
Table 2. Clinical trials of IMLYGIC® for marketing authorisation in the European Union

Тип клинического исследования Clinical trial type	Стадия заболевания Disease stage	Первичные и вторичные конечные точки эффективности Primary and secondary efficacy endpoints	Количество пациентов, группы Number of patients, groups	Продолжительность лечения Duration of treatment	Время проведения клинического исследования Time of the clinical trial	Регион Region
NCT00769704, 005/05, фаза III, рандомизированное, открытое, с параллельным контролем GM-CSF	Нерезектабельная меланома стадии IIIВ, IIIС, IV	<ul style="list-style-type: none"> - Частота устойчивого ответа; - общая выживаемость; - наилучший общий ответ и тяжесть протекания болезни; - начало ответа; - время до прекращения терапевтического действия препарата; - продолжительность ответа; - время до начала ответа на терапию 	<p>436: 295 — группа IMLYGIC®; 141 — группа GM-CSF</p> <p>436: 295—IMLYGIC® group; 141—GM-CSF group</p>	12 мес. (или 18 мес., если пациент отвечал на лечение) 12 months (or 18 months if the patient was responding to treatment)	02.2009—09.2014	США, Канада, Южная Африка и Великобритания USA, Canada, South Africa, and the UK
NCT01368276, 005/05-Е, фаза III, открытое, расширенный протокол для пациентов, участвовавших в КИ 005/05	Unresectable stage IIIВ, IIIС, IV melanoma	<ul style="list-style-type: none"> - Durable response rate; - overall survival; - best overall response and disease burden; - response onset; - time to treatment failure; - duration of response; - response interval 	<p>30: 27 — группа IMLYGIC®; 3 — группа GM-CSF</p> <p>30: 27—IMLYGIC® group 3—GM-CSF group</p>	Дополнительно 12 мес. (или до прогрессирования заболевания, если пациент отвечал на лечение) Additional 12 months (or until disease progression, if the patient was responding to treatment)	10.2010—09.2014	
NCT00289016, 002/03, фаза II, открытое, одногруппное	Нерезектабельная меланома стадии IIIС, IV	<ul style="list-style-type: none"> - Общая частота ответов; - время до начала ответа на терапию; - общая выживаемость 	50	До 47 недель Up to 47 weeks	12.2005—05.2009	США и Великобритания USA and the UK
NCT02574260, 002/03-Е, фаза II, открытое, расширенный протокол для пациентов, участвовавших в КИ 002/03	Unresectable stage IIIС, IV melanoma	<ul style="list-style-type: none"> - time to response; - time to progression; - overall survival 	3	До 24 недель или 12 мес. дополнительного лечения в зависимости от того, какой срок больше Up to 24 weeks or 12 months of additional treatment, whichever is longer	08.2008—01.2010	

не менее 1 дозы препарата (общее число пациентов, включенных в исследование, составило 436 человек, из них 295 — группа IMLYGIC®, 141 — группа GM-CSF). Наиболее часто регистрируемыми побочными реакциями (более 25%) у пациентов, получавших IMLYGIC®, были усталость (50,3%), озноб (48,6%), пирексия (42,8%), тошнота (35,6%), гриппоподобное состояние (30,5%) и боль в месте инъекции (27,7%). В целом 98% побочных реакций, о которых сообщалось, были легкой или средней степени тяжести.

Существует риск развития диссеминированной герпетической инфекции при применении препарата IMLYGIC® у лиц с тяжелым иммунодефицитом (у лиц с любым тяжелым врожденным или приобретенным клеточным и (или) гуморальным иммунодефицитом). Поэтому IMLYGIC® противопоказан для применения у пациентов с тяжелым иммунодефицитом.

Выводы регуляторных органов о безопасности препарата IMLYGIC® включали:

— профиль безопасности терапии препаратом является оптимальным из-за сочетания системного эффекта препарата и его способности активировать иммунную систему пациента;

— серьезные или тяжелые побочные эффекты, выявленные при использовании препарата, считаются управляемыми, поскольку чувствительность препарата к ацикловиру дает возможность нейтрализовать симптомы вирусной инфекции, если они представляют серьезный риск для пациента;

— данные, полученные в расширенном КИ по безопасности и эффективности⁵, не выявили каких-либо серьезных проблем безопасности монотерапии препаратом у пациентов с меланомой, что является преимуществом перед другими системными методами лечения, которые сопровождаются более высокой частотой развития токсических реакций.

По состоянию на август 2021 г. в международном реестре КИ ClinicalTrials.gov содержатся сведения о 45 КИ препарата IMLYGIC®, из которых 8 КИ имеют статус «завершено», 12 КИ — «активно, без набора пациентов», 23 КИ — «набор пациентов», 1 КИ — «остановлено», 1 КИ — «регистрация пациентов по приглашению» (для пациентов, получавших ранее терапию препаратом IMLYGIC®)⁶.

Необходимо отметить, что в настоящее время проводятся КИ фазы I с целью регистрации препарата IMLYGIC® в качестве монотерапии меланомы в Японии и Великобритании (NCT03064763 и NCT03555032). Кроме того, проводятся КИ по монотерапии препаратом других заболеваний: злокачественных новообразований на поверхности брюшины (NCT03663712, фаза I), опухолей различной

этиологии у детей (NCT02756845, фаза I), плоскоклеточного рака кожи (NCT03714828, фаза II), саркомы Капоши (NCT04065152, фаза II).

Препарат IMLYGIC® широко изучается в КИ в составе комбинированной терапии по утвержденному показанию (меланома) в сочетании с Ipilimumab (NCT01740297, фаза Ib/II), Pembrolizumab (NCT02965716, фаза II), хирургическим лечением (NCT02211131; фаза II), аутологичными CD1 и миелоидными дендритными клетками (NCT03747744, фаза I), Dabrafenib и Trametinib (NCT03088176, фаза Ib).

По другим показаниям препарат IMLYGIC® применяется в КИ, имеющих статус «активно», в сочетании с Atezolizumab (NCT03802604, рак молочной железы), Nivolumab (NCT03597009, рак легких; NCT02978625, рефрактерные Т-клеточные и НК-клеточные лимфомы, плоскоклеточный рак кожи и другие редкие опухоли кожи), Panitumumab (NCT04163952, местнораспространенный плоскоклеточный рак кожи), радиотерапией (NCT04599062, NCT02923778, саркома мягких тканей), Pembrolizumab (NCT02626000, рецидивирующий метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи; NCT03069378, саркома; NCT02509507, прогрессирующие солидные опухоли — гепатоклеточная карцинома и другие), Ipilimumab и Nivolumab (NCT04185311, саркома) и другими препаратами. Больше половины КИ (около 14), имеющих статус «набор пациентов», инициированы разработчиком препарата IMLYGIC® (Amgen, Inc.).

Первые результаты комбинированной терапии (IMLYGIC® и Pembrolizumab) при рецидивирующем метастатическом плоскоклеточном раке головы и шеи свидетельствуют о приемлемом уровне ее безопасности, однако эффективность терапии была аналогична эффективности при монотерапии Pembrolizumab [5], наряду с этим была показана перспективность такой комбинированной терапии для пациентов с местнораспространенной или метастатической саркомой [6]. Кроме того, при изучении эффективности терапии комбинацией препаратов IMLYGIC® и Pembrolizumab при лечении пациентов с прогрессирующей меланомой было показано, что применение ОЛВ может повысить эффективность анти-PD-1 терапии (Pembrolizumab) за счет изменения микроокружения опухоли вследствие способности вируса к иммунной стимуляции через toll-подобные рецепторы и свойства GM-CSF к рекрутированию дендритных клеток [7].

Также была показана эффективность комбинированной терапии ОЛВ с другим ингибитором контрольных точек — препаратом Ipilimumab: количество пациентов, имевших объективный

⁵ An extended use study of safety and efficacy of Talimogene laherparepvec in melanoma. NCT01368276. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01368276?term=imlygic+005%2F05&draw=2&rank=1>

⁶ IMLYGIC. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=IMLYGIC&cntry=&state=&city=&dist=>

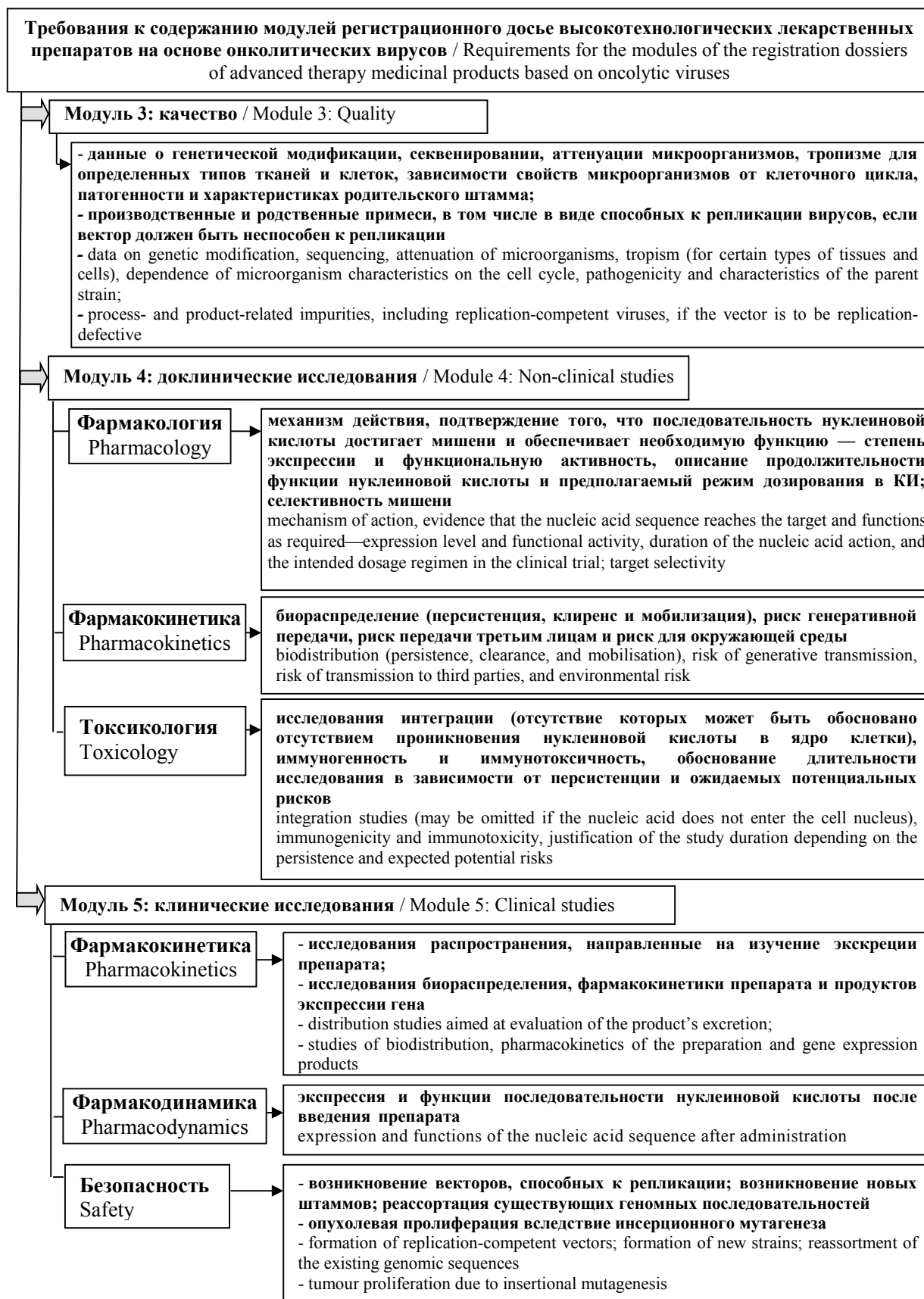


Рис. 1. Перечень специальных требований к разработке высокотехнологических лекарственных препаратов на основе онколитических вирусов

Fig. 1. List of specific requirements for the development of advanced therapy medicines based on oncolytic viruses

ответ на комбинированную терапию, было в два раза больше, чем количество пациентов из группы монотерапии Ipilimumab (39% (38 пациентов из 98) против 18% (18 пациентов из 100)). Уменьшение висцерального поражения наблюдалось у 52% пациентов в группе комбинированной терапии и у 23% пациентов в группе монотерапии, что свидетельствует о том, что комбинированная терапия обладает большей противоопухолевой эффективностью без дополнительных проблем с безопасностью по сравнению с монотерапией Ipilimumab [8, 9].

Таким образом, препарат IMLYGIC[®], в отличие от препаратов на основе ОЛВ, зарегистрированных в КНР (Gendicine[®] и Oncogine[®]), первоначально получил разрешение на применение в медицинской практике для использования в качестве монотерапии. При этом в качестве первичной точки эффективности в КИ впервые регуляторными органами США и Европейского союза была утверждена DRR, а не общая выживаемость, несмотря на то что предыдущий опыт применения DRR в качестве первичной конечной точки для оценки эффективности терапии при экспертизе материалов регистрационного досье, а также среди специалистов в онкологическом сообществе отсутствовал и ее клиническая ценность еще не была полностью установлена на момент регистрации препарата. В настоящее время наиболее изучаемым в КИ направлением применения IMLYGIC[®] является его комбинация с ингибиторами контрольных точек.

ОСОБЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К РАЗРАБОТКЕ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ОНКОЛИТИЧЕСКИХ ВИРУСОВ В СООТВЕТСТВИИ С НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЙ БАЗОЙ ЕАЭС

В соответствии с Решением 78 ЕАЭС⁷ препараты на основе ОЛВ отнесены к высокотехнологическим генотерапевтическим препаратам (высокотехнологическим лекарственным препаратам, ВТЛП) [10], активной субстанцией которых будет являться генетически модифицированный вирус. Специальные требования (в дополнение к общим требованиям) к регистрационному досье ВТЛП в части оценки качества, проведения доклинических и клинических исследований изложены в ч. IV приложения 1 Решения 78 (рис. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа материалов, касающихся разработки препарата IMLYGIC[®] на основе ОЛВ, были выявлены особенности в подходах к проведению ДКИ и КИ для получения разрешения на применение препарата в медицинской практике. По результатам ДКИ, проведенных различными

исследователями с использованием моделей *in vitro* и *in vivo*, были сделаны выводы об относительной безопасности IMLYGIC[®]. Однако было выявлено сродство используемого вируса к тканям нервной системы, несмотря на модификацию генома вируса — удаление гена нейровирулентности. По результатам КИ серьезных или тяжелых побочных эффектов, связанных с применением IMLYGIC[®], не выявлено, симптомы вирусной инфекции возможно нейтрализовать за счет чувствительности препарата к ацикловиру. В качестве первичной конечной точки для оценки эффективности препарата целесообразно рассматривать показатель DRR, отличный от увеличения продолжительности жизни, но отражающий замедление прогрессирования заболевания. Однако вопросы подбора биомаркеров для прогнозирования эффективности препарата и выявление подгрупп пациентов, получающих пользу от применения препарата, остаются и требуют особого внимания от разработчиков.

В России в настоящее время высокотехнологические лекарственные препараты на основе ОЛВ для применения в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии могут быть зарегистрированы по правилам ЕАЭС. Рассмотренные аспекты разработки и регистрации препаратов на основе ОЛВ могут быть использованы фармацевтическими компаниями в рамках создания высокотехнологических лекарственных препаратов, а также в регуляторной практике ЕАЭС.

Вклад авторов. *Е. В. Мельникова* — идея, концепция и дизайн исследования, анализ данных, изложенных в нормативных документах; *О. А. Рачинская* — сбор, систематизация и обобщение данных, изложенных в нормативных документах, написание текста рукописи; *В. А. Меркулов* — окончательное утверждение версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. *Ekaterina V. Melnikova*—elaboration of the idea, concept, and design of the study, analysis of data from regulatory documents; *Olga A. Rachinskaya*—collection, systematisation, consolidation of data from regulatory documents, writing of the text; *Vadim A. Merkulov*—final approval of the paper for publication.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

⁷ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 (ред. от 23.04.2021) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мельникова ЕВ, Рачинская ОА, Меркулов ВА. Высокотехнологические лекарственные препараты на основе онколитических вирусов (часть 1: разработка и регистрация в КНР). *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(3):148–59. [Melnikova EV, Rachinskaya OA, Merkulov VA. Advanced therapy medicines based on oncolytic viruses (part I: development and authorisation of products in China). *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(3):148–59 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-148-159>
2. Cybulska-Stopa B, Skoczek M, Ziobro M, Świtaj T, Falkowski S, Morysiński T, et al. Results of systemic treatment of cutaneous melanoma in inoperable stage III and IV. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2012;16(6):532–45. <https://doi.org/10.5114/wo.2012.32487>
3. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(25):2780–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.3377>
4. Andtbacka RHI, Collichio F, Harrington KJ, Middleton MR, Downey G, Öhrling K, Kaufman HL. Final analyses of OPTiM: a randomized phase III trial of talimogene laherparepvec versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in unresectable stage III–IV melanoma. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):145. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0623-z>
5. Harrington KJ, Kong A, Mach N, Chesney JA, Fernandez BC, Rischin D, et al. Talimogene laherparepvec and Pembrolizumab in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (MASTERKEY-232): a multicenter, phase 1b study. *Clin Cancer Res*. 2020;26(19):5153–61. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-1170>
6. Kelly CM, Antonescu CR, Bowler T, Munhoz R, Chi P, Dickson MA, et al. Objective response rate among patients with locally advanced or metastatic sarcoma treated with Talimogene laherparepvec in combination with Pembrolizumab: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(3):402–8. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.6152>
7. Ribas A, Dummer R, Puzanov I, VanderWalde A, Andtbacka RHI, Michielin O, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy. *Cell*. 2017;170(6):1109–19.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.027>
8. Chesney J, Puzanov I, Collichio F, Singh P, Milhem MM, Gaspy J, et al. Randomized, open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of Talimogene laherparepvec in combination with Ipilimumab versus Ipilimumab alone in patients with advanced, unresectable melanoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1658–67. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7379>
9. Chesney J, Puzanov I, Collichio F, Milhem MM, Hauschild A, Chen L, et al. Patterns of response with Talimogene laherparepvec in combination with Ipilimumab or Ipilimumab alone in metastatic unresectable melanoma. *Br J Cancer*. 2019;121(5):417–20. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0530-6>
10. Меркулов ВА, Мельникова ЕВ. Биомедицинские клеточные продукты или высокотехнологические лекарственные препараты. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019;19(2):94–8. [Merkulov VA, Melnikova EV. Biomedical cell products or high-tech drugs? *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019;19(2):94–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-94-98>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Мельникова Екатерина Валерьевна, канд. биол. наук. *Ekaterina V. Melnikova*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9585-3545>
Рачинская Ольга Анатольевна, канд. биол. наук. *Olga A. Rachinskaya*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8377-9205>
Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф. *Vadim A. Merkulov*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Статья поступила 15.07.2021
После доработки 28.10.2021
Принята к печати 13.12.2021

Article was received 15 July 2021
Revised 28 October 2021
Accepted for publication 13 December 2021

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

В России запускается первый **Молекулярный онкологический консилум** в цифровом формате. Онкологические пациенты смогут бесплатно и оперативно получать дополнительные консультации онкологов, генетиков, биологов и других специалистов. Проект разработали компании «Мирамедикс» и Центр молекулярной онкологии «ОнкоАтлас» при поддержке Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). Для этого подготовлена специальная цифровая платформа <https://precisiononcology.ru/>, которая позволит лечащим врачам загружать документы пациентов со сложными случаями заболеваний раком для рассмотрения их онкологами RUSSCO, генетиками и биологами «ОнкоАтласа», а также зарубежными экспертами для подбора наилучших сценариев лечения. Второе мнение в онкологии необходимо, если возникла нестандартная ситуация, не имеющая четкой схемы действий, заболевание отягощено наличием у пациента сопутствующих заболеваний, таких как сердечная недостаточность и аритмия, при необходимости оценить риск лечения высокотоксичными препаратами. Удаленный формат консилума позволит получить консультации ведущих специалистов и сократит время на принятие решения о методах терапии. За первый год с момента запуска проекта планируется рассмотреть около тысячи сложных случаев заболеваний. Отмечается, что медицинские документы пациентов будут приниматься в защищенном от утечек режиме, персональные данные останутся скрытыми от всех, кроме лечащего врача. Благодаря Молекулярному онкологическому консилуму ускорится процесс диагностики и определения тактики лечения, что позволит раньше начать терапию онкологических больных.

Публикуется по: Е. Манукиян. «Второе мнение» врачей станет доступнее онкологическим больным.
Российская Газета RG.RU от 12 ноября 2021 г.