

Исх № В-463-2023 от 06.03.2021
На Вх. № Б-159-2023 от 06.03.2023

Директору БФ «Семьи СМА»
Германенко Ольге Юрьевне
115408, г. Москва,
ул. Борисовские пруды, 48-2-211

Уважаемая Ольга Юрьевна,

В ответ на Ваш запрос в адрес компании — разработчика исследуемого генотерапевтического лекарственного препарата ANB-004 (препарат, исследуемый препарат ANB-004) для терапии спинальной мышечной атрофии (СМА) сообщаем следующее.

Как работает разрабатываемый препарат?

У пациентов, больных СМА, мутации в гене Survival of motor neuron 1 (SMN1) приводят к нарушению нормальной экспрессии данного гена и отсутствию или резко сниженному количеству функционального белка SMN1. Белок SMN1 присутствует практически во всех клетках организма человека, однако наиболее чувствительны к его низкой экспрессии или отсутствию моторные нейроны. В результате недостатка белка SMN1 в моторных нейронах быстро накапливаются ошибки в аппарате генной экспрессии, от чего они быстро погибают (скорость гибели моторных нейронов зависит от типа заболевания СМА: чем меньше присутствует остаточного белка SMN1, тем быстрее гибнут клетки). Погибшие нейроны перестают передавать сигналы в мышечные ткани, что приводит к их прогрессирующей дегенерации¹.

Механизм действия исследуемого препарата ANB-004 заключается в восстановлении экспрессии SMN1 в различных тканях организма, в том числе и в моторных нейронах, так как патологические изменения связаны с гибелью именно этого типа клеток. Таким образом, целевыми клетками для данной заместительной генотерапии являются моторные нейроны. Исследуемый препарат ANB-004 представляет собой вектор, несущий в себе одноцепочечную последовательность ДНК, которую необходимо доставить в клетки. В случае исследуемого препарата ANB-004 это ген SMN1. Белок SMN, который он кодирует, как ожидается, будет оказывать непосредственный терапевтический эффект в организме пациента: восполнять нехватку эндогенного SMN и защищать мотонейроны от гибели. Предполагается, что разрабатываемый исследуемый препарат ANB-004 будет способен обеспечивать долговременный или даже пожизненный эффект, полностью восстанавливая функцию гена.

Почему использован именно рекомбинантный аденоассоциированный вирус (rAAV)?

В качестве средства доставки исследуемого препарата ANB-004 используется рекомбинантный аденоассоциированный вирусный вектор (rAAV). Векторы на основе аденоассоциированных вирусов (AAV) — это небольшие вирусоподобные частицы, состоящие из белкового капсида, который способен эффективно доставлять в клетки пациента одноцепочечную молекулу ДНК, имеющую специальные структурные

¹ Jablonka, S., Hennlein, L. & Sendtner, M. Therapy development for spinal muscular atrophy: perspectives for muscular dystrophies and neurodegenerative disorders. (Терапевтические разработки по спинальной мышечной атрофии: перспективы при мышечных дистрофиях и нейродегенеративных заболеваниях) *Neurol. Res. Pract.* 4, 2 (2022). <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00162-9>

элементы, которые обеспечивают длительную экспрессию вирусных генов внутри клетки. Терапевтические векторы на основе gAAV отличаются от природных вирусов тем, что в их геноме полностью отсутствуют гены, отвечающие за жизненный цикл вируса. Векторы gAAV способны доставлять целевой трансген в клетки, но при этом не могут размножаться и представлять какую-либо патологическую опасность. Кроме того, геном вируса не встраивается в геном клеток пациента, оставаясь в их ядре в виде внехромосомной ДНК — эписомы².

Какой метод и форма введения препарата?

Форма введения препарата — внутривенная инфузия.

Данная терапия является патогенетической. Ожидается, что будет достаточно однократного введения исследуемого препарата ANB-004. Применение генотерапевтических препаратов предполагает однократное введение, поэтому повторное введение исследуемого препарата, а также его применение у пациентов, получавших ранее препарат Золгенсма®, не предусмотрено.

Какие предполагаются возможные побочные эффекты?

В целом ожидается, что исследуемый препарат ANB-004 будет обладать благоприятным профилем безопасности и его применение может сопровождаться развитием спектра нежелательных явлений, характерных для генотерапевтических препаратов на основе AAV9-серотипа, в том числе применяемых для лечения СМА. Наблюдение за пациентами, включенными в клиническое исследование, будет осуществляться на протяжении 60 месяцев после однократной инфузии исследуемого препарата ANB-004.

В чем особенность разрабатываемого препарата?

Исследуемый препарат ANB-004 оптимизирован таким образом, чтобы обеспечить наилучшее соотношение эффективности и безопасности. В исследуемом препарате ANB-004 использован мощный универсальный промотор. Экспрессия гена SMN1 в случае успешной доставки в клетку должна быть высокой и длиться продолжительное количество времени. Последовательность гена SMN1 была изменена, чтобы усилить его экспрессию, а также повысить эффективность сборки вирусных частиц. Такой метод называется кодон-оптимизацией и базируется на возможности рационального выбора триплетов в последовательности ДНК для кодирования одной и той же аминокислоты. С его помощью последовательность ДНК можно значительно менять, при этом не меняя аминокислотную последовательность кодируемого белка.

Система доставки терапевтической нуклеотидной последовательности SMN1 тоже подверглась улучшению по сравнению с природным аденоассоциированным вирусом 9-го серотипа (AAV9). Рекомбинантный вектор был получен путем модификации капсида AAV9 с помощью внесения серии уникальных мутаций. Измененный серотип обладает потенциально улучшенным профилем биораспределения, то есть способностью доставлять генетическую информацию в клетки различных тканей организма. Предполагается, что он так же эффективно проникает в ткани головного и спинного мозга, как и природный AAV9. При этом

² Wang, D., Tai, P.W.L. & Gao, G. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery (Аденоассоциированный вирусный вектор как платформа для доставки генной терапии). *Nat Rev Drug Discov* 18, 358–378 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0012-9>

модифицированный вектор потенциально должен быть менее активен в тканях нецелевых органов: сердца, легких, печени и других, тем самым снижая вероятность возникновения побочных эффектов.

На какой стадии разработка препарата?

Работа над препаратом ANB-004 ведется с начала 2018 года, первые исследования по оценке эффективности препарата на животных были начаты в 2019-м. К середине 2019 года был получен первый прототип препарата, который в дальнейшем совершенствовали.

В настоящее время закончен этап доклинической разработки и препарат перешел на стадию клинических исследований с участием пациентов со СМА. На данный момент идет активное включение пациентов в клиническое исследование, имеется первый опыт введения препарата.

Какие результаты исследований на животных?

Проведенные доклинические испытания включали исследования эффективности, биораспределения и безопасности. Оценка эффективности проводилась на мышах с выключенным геном SMN-белка, что воспроизводит заболевание спинальной мышечной атрофией 1-го типа. Результаты показали значимое увеличение продолжительности жизни у животных, которым был введен исследуемый препарат ANB-004, в сравнении с животными, получавшими препарат плацебо. Исследование биораспределения показало наличие SMN1-белка человека в целевых органах (клетки нервной системы) экспериментальных животных после введения исследуемого препарата ANB-004. Оценку безопасности проводили на нечеловекообразных приматах (яванские макаки) в возрасте до одного года. По результатам исследований активности, безопасности и биораспределения была определена доза для первого введения человеку.

Какой дизайн клинического исследования в целом?

11.08.2022 было получено разрешение на проведение клинического исследования ANB-004-1/BLUEBELL «Открытое несравнительное клиническое исследование безопасности и эффективности аденоассоциированного вирусного вектора с геном SMN (ANB-004 (АО «БИОКАД», Россия)) при его однократном внутривенном введении в возрастающих дозах детям со спинальной мышечной атрофией» (КИ, клиническое исследование) от Министерства здравоохранения Российской Федерации (Разрешение на проведение КИ (rosminzdrav.ru). В настоящее время клиническое исследование находится на этапе набора пациентов. КИ проводится в соответствии со всеми локальными регуляторными требованиями и международными стандартами и предполагает изучение безопасности, иммуногенности и эффективности препарата ANB-004 у детей со спинальной мышечной атрофией 1-го типа.

Проведение КИ планируется в исследовательских центрах Москвы, Санкт-Петербурга и Екатеринбурга (полный перечень лечебно-профилактических учреждений представлен ниже).

Продолжительность исследования для пациента — минимум 5 лет.

В исследование будут включаться дети со СМА, соответствующие критериям отбора (полный перечень критериев указан ниже).

Что будет считаться положительным результатом?

Патогенетическая терапия, направленная на повышение уровня белка SMN, потенциально способна изменить течение заболевания и предотвратить гибель детей со СМА 1-го типа в раннем детском возрасте.

Исследуемый препарат ANB-004 является генотерапевтическим препаратом на основе аденоассоциированного вирусного вектора, предназначенным потенциально для доставки копии гена, кодирующего человеческий белок SMN. Предполагается, что однократное применение исследуемого препарата ANB-004 будет приводить к клеточной трансдукции гена и экспрессии белка SMN, что будет корректировать дефицит этого белка у пациентов со СМА 1-го типа и, соответственно, будет изменять фенотип заболевания, увеличивая продолжительность и качество жизни детей со СМА 1-го типа.

Как будет оцениваться безопасность и эффективность?

Эффективность исследуемого препарата ANB-004 будет оцениваться в рамках клинического исследования по шкалам моторного и неврологического развития.

Безопасность исследуемого препарата ANB-004 будет оцениваться на основании анализа данных о зарегистрированных нежелательных явлениях. В течение всего клинического исследования будет производиться мониторинг клинического состояния участников, а также лабораторные и инструментальные исследования.

Какие критерии включения и невключения в клиническое исследование?

Участие в клиническом исследовании смогут принять дети как из Российской Федерации, так и из стран Содружества Независимых Государств (Республика Беларусь, Азербайджан, Армения, Казахстан, Киргизия, Молдавия, Таджикистан, Туркменистан и Узбекистан), соответствующие критериям отбора.

Основные критерии включения:

- Установленный клинически и подтвержденный молекулярно-генетическим тестированием диагноз СМА 5q (гомозиготная делеция 7-го экзона гена SMN1 или гетерозиготная делеция 7-го экзона + подтвержденная точечная мутация гена SMN1), наличие двух копий гена SMN2 и возраст дебюта (появление первых симптомов заболевания) до 180 дней (6 месяцев) от рождения.

- Возраст до 240 дней (8 месяцев).

Основные критерии невключения:

- Наличие титра антител к AAV9 (анализ на антитела к аденоассоциированному вирусу 9 серотипа) > 1:50 у потенциального участника.

- Потребность в респираторной поддержке \geq 16 часов в сутки или наличие трахеостомы 1, 2.

- Предшествующая (с момента рождения) или планируемая в течение 12 месяцев после введения исследуемого препарата ANB-004 терапия препаратами нусинерсен, рисдиплам, бранаплам, онасемноген абепарвовек, или другими антисмысловыми олигонуклеотидами / селективными модификаторами сплайсинга гена SMN2, или генотерапевтическими препаратами для трансдукции гена SMN1, или другими генотерапевтическими препаратами на основе AAV-вектора любого серотипа.

- Необходимость использования любых лекарственных препаратов для лечения миопатии или невропатии, препаратов, используемых для лечения сахарного диабета, продолжающейся иммуносупрессивной терапии или потребность в иммуносупрессивной терапии после начала исследования

(например, глюкокортикоиды (кроме препаратов, предусмотренных протоколом клинического исследования), циклоспорин, такролимус, метотрексат, циклофосфамид, иммуноглобулин для внутривенных инфузий, ритуксимаб и т. д.).

- Другие сопутствующие заболевания или состояния, которые могут оказать влияние на безопасность применения препарата ANB-004 или делают невозможным проведение всех необходимых процедур исследования.

- Одновременное участие субъекта в других клинических исследованиях или предшествовавшее участие в ином клиническом исследовании с применением экспериментальной терапии.

Врач-исследователь расскажет законному представителю ребенка о других критериях отбора и противопоказаниях к участию в данном клиническом исследовании.

На данный момент в протоколе клинического исследования не предусмотрено включение пациентов с иным возрастом или типом СМА и пока не запланировано другое клиническое исследование.

Обращаем Ваше внимание, что набор пациентов в клиническое исследование осуществляется в исследовательском центре, а именно: врач-исследователь из одобренного исследовательского центра принимает решение о включении пациента в клиническое исследование по результатам скрининговых обследований. Планируется проведение клинического исследования в перечисленных ниже исследовательских центрах Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга.

Исследовательский центр	Адрес
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на базе обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева», отдел психоневрологии и эпилептологии, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2	125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на базе обособленного структурного подразделения «Российская детская клиническая больница», 119571, г. Москва, Ленинский проспект, д. 117	117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации	194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2
Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации	119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница»	620149, г. Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 32
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации	197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Получить актуальную информацию о клиническом исследовании ANB-004-1/BLUEBELL «Открытое несравнительное клиническое исследование безопасности и эффективности аденоассоциированного вирусного вектора с геном SMN (ANB-004 (АО „БИОКАД“, Россия)) при его однократном внутривенном введении в возрастающих дозах детям со спинальной мышечной атрофией» можно на сайте st.biocad.ru или по телефону горячей линии 8-800-511-00-37.

С уважением,
Заместитель генерального директора по клинической разработке и исследованиям
Линькова Юлия Николаевна

