



# **ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА**

Арина Селезнева

Томск. 2017

# Ежегодно в России умирает в среднем 1 921 000 человек



2  
населения  
Томска



1/3  
населения  
Петербурга



1/6  
населения  
Москвы

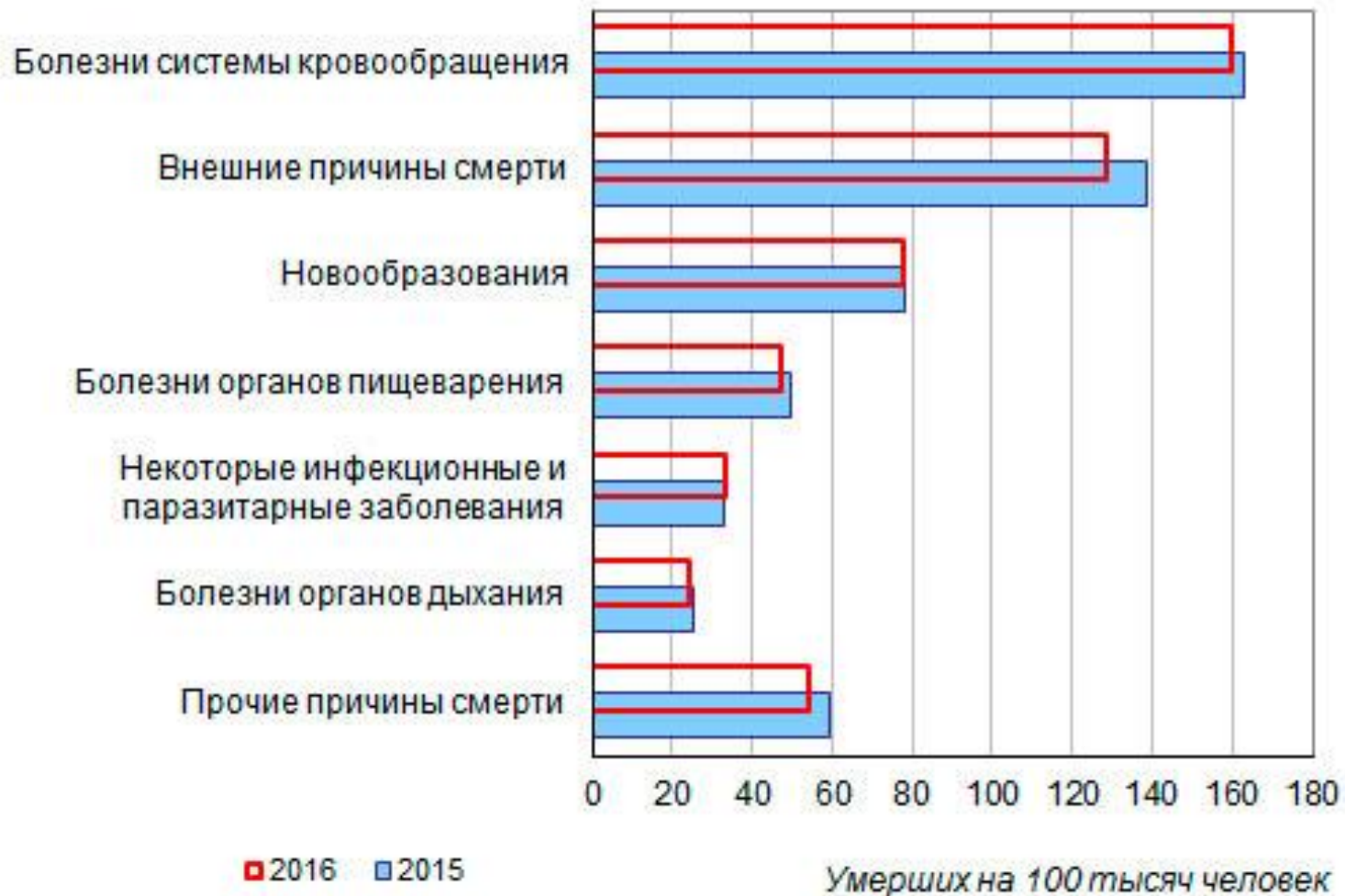


1,3%  
населения  
России



Данные Росстат 2010 – 2017 гг.

# Лидирующими причинами смертности остаются заболевания



Данные Росстат 2015-2016 гг.



# Каковы причины неэффективности здравоохранения и чем может помочь ПМ?

Проблема → Решение



Поздняя или недостаточная диагностика

Разработка диагностических тест-систем, анализ генома



Низкая эффективность и безопасность лечения

Индивидуальный подбор вида ЛС, дозы, курса лечения с учетом исследований биомаркеров (в том числе, генетических)



Дефицит эффективных и безопасных препаратов отечественного производства

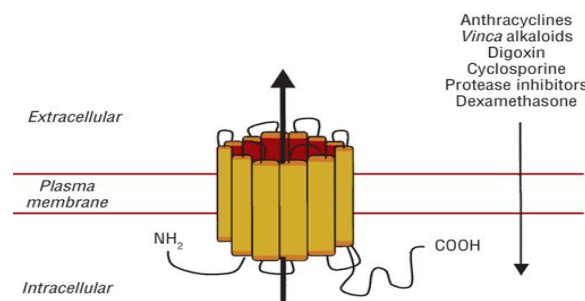
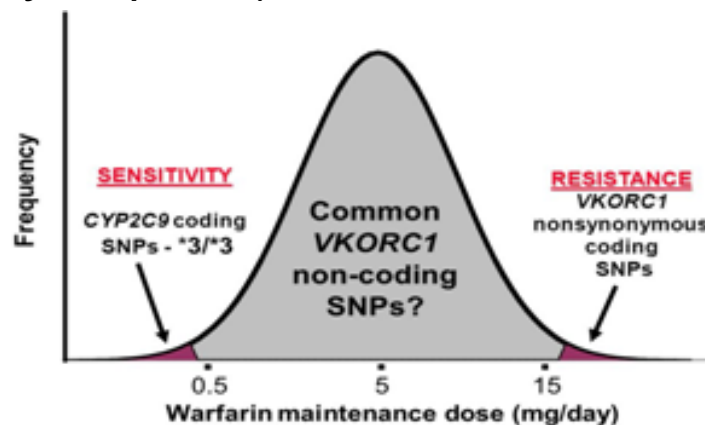
**Разработка новых ЛС на основании биомаркеров (в том числе, генетических)**



**Методы ПМ**

## SNP (Single nucleotide polymorphism)

- \* Полиморфизмы в ферментах, **метаболизирующих** лекарственное средство;
- \* Полиморфизмы **целевых белков-мишеней**, включая рецепторы, ферменты, ионные каналы и внутриклеточные сигнальные белки;
- \* Полиморфизмы в генах **белков-транспортеров ЛС**
- \* Наличие аллелей, связанных с заболеваниями.



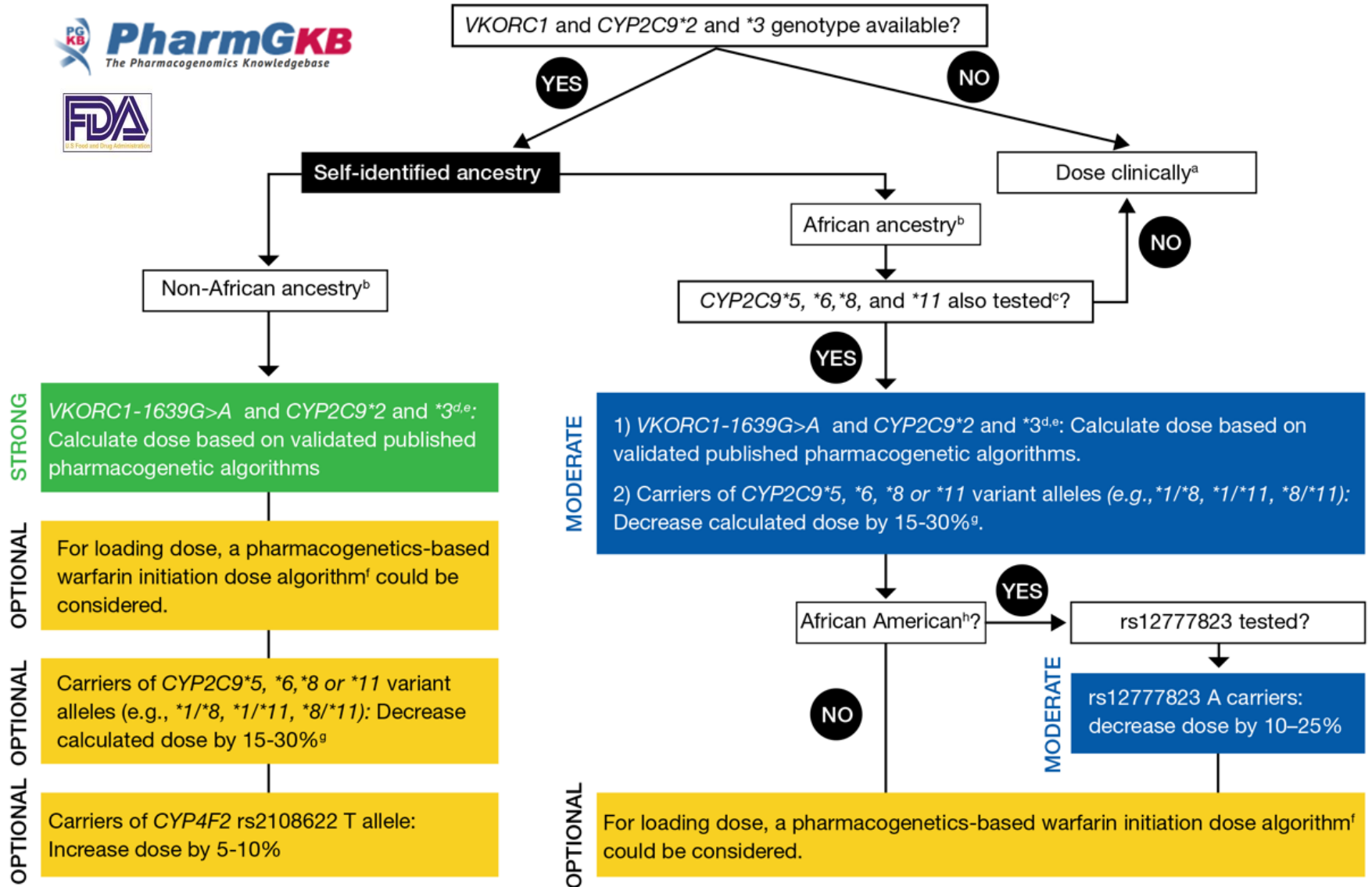
P-гликопротеин, кодируемый геном ABCB1 (ген множественной резистентности 1)



Синдром Стивенса-Джонсона при применении противосудорожных средств у HLA-B \* 1502

**FDA одобрено более 200 ЛС,  
которые должны подбираться по  
генетическому профилю**

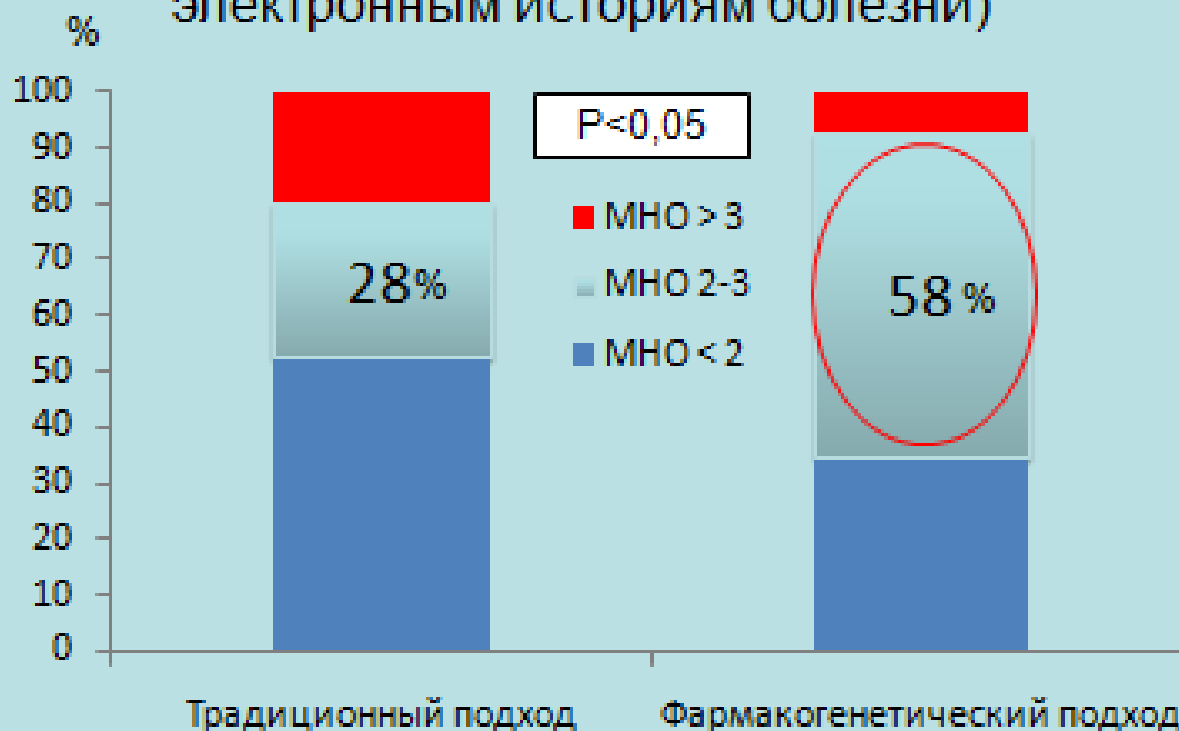
# Рекомендации по подбору дозы Варфарина на основе генотипа: фармакогенетические алгоритмы



# Применение методов ПМ увеличивает эффективность лечения атикоагулянтами

## Доля пациентов стационаре, выписанных с различными значениями МНО

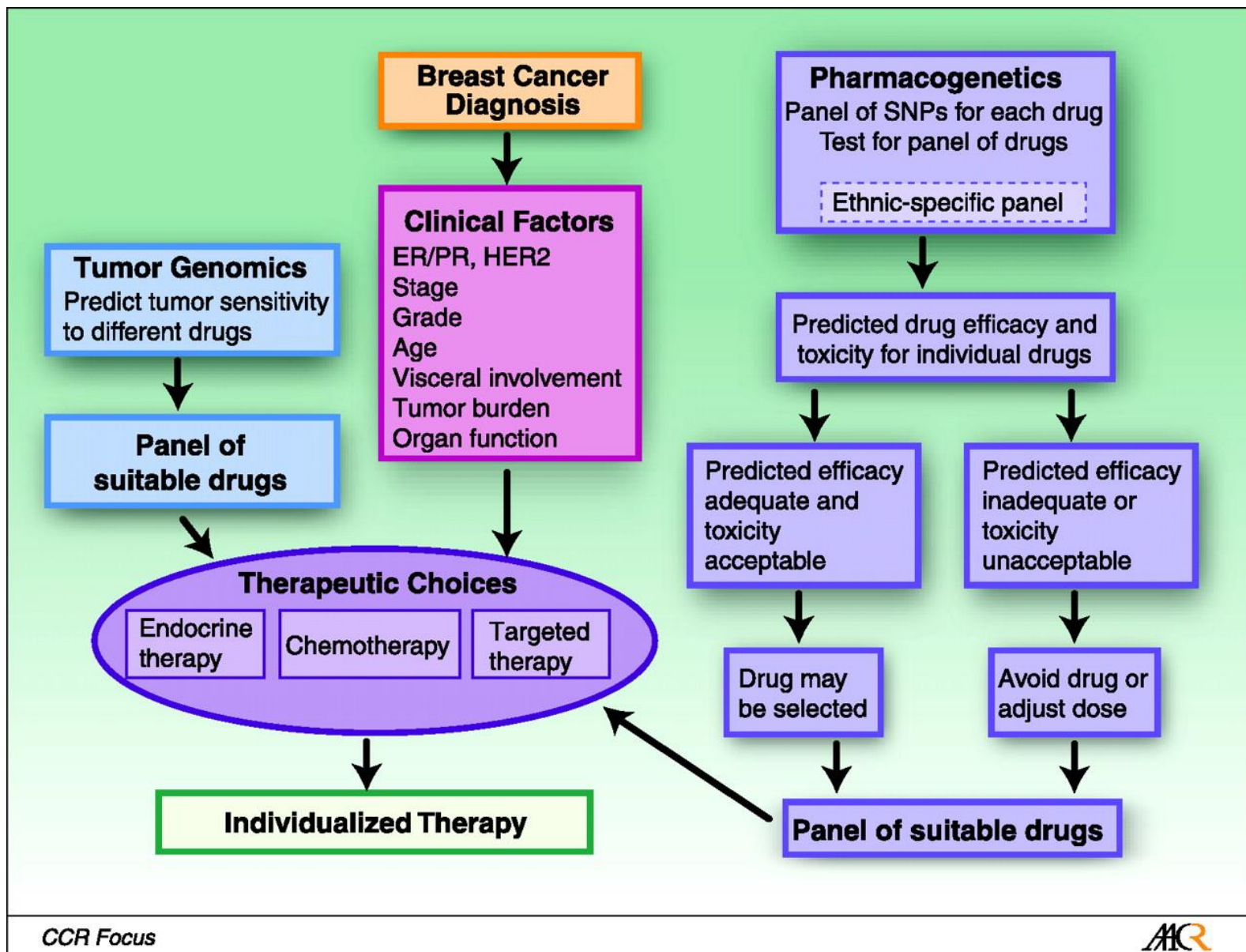
(активное участие врача клинического фармаколога-мониторирование динамики МНО и изменения дозы по электронным историям болезни)



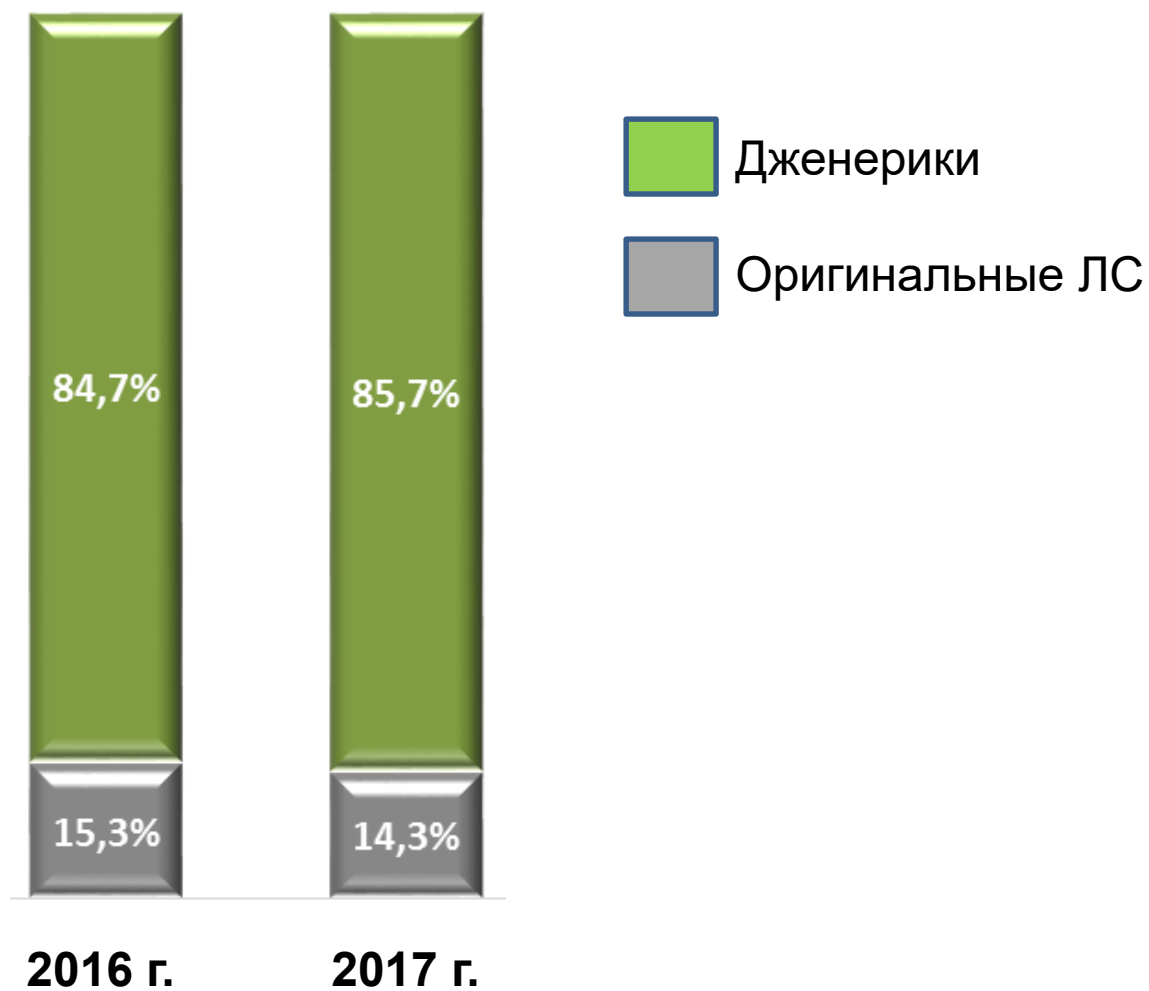
[Слайд с выступления Сычева Д.А., 2016]



# Алгоритм принятия решений при раке груди



# Дженерики по-прежнему занимают лидирующие позиции по производству ЛС в России

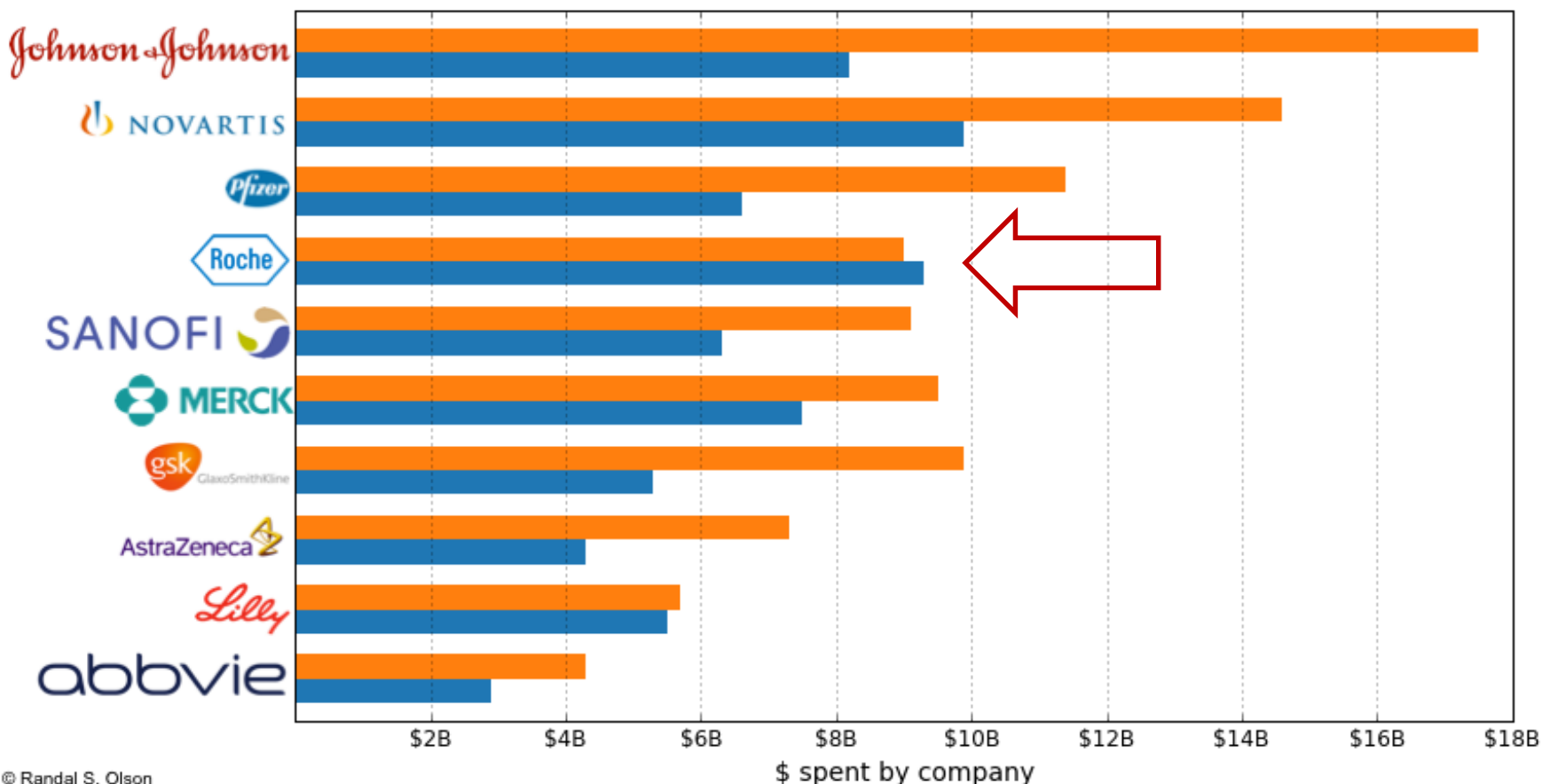


**Как увеличить количество новых эффективных и безопасных ЛС российского производства?**

# Инвестирование в исследования. Внедрение «смежных» технологий



Big Pharma Spending: **Marketing** vs. **R&D**



© Randal S. Olson

**2016 г. «Roche» запустила imCORE** – глобальную исследовательскую сеть из 21 научных центров из разных стран мира для обеспечения доступа и обмена технологиями, данными и опытом.

**1953-1962 гг. - Расшифровка структуры ДНК.** Дж. Уотсон, Фр. Крик и М. Уилкинс

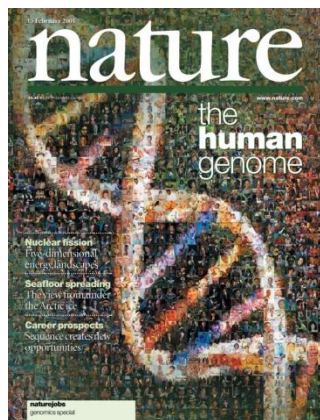
**1956 г.** – Исследования генетической связи с гемолитическими реакциями на примахин

**1957 г.** - А. Мотульский предположил связь идиосинкразии к ЛС с генетическими особенностями

**1959 г.** - Ф. Фогель вводит термин «фармакогенетика»

**1978 г. – Первый селевеческий генно-инженерный инсулин.** А. Риггс, К. Итакура и Gentech (1982 Humulin)

**1990 - 2003 гг. - Расшифровка генома человека** - полная генетическая карта человеческих клеток (20—25 тыс. генов) К. Вентер и Дж Уотсон



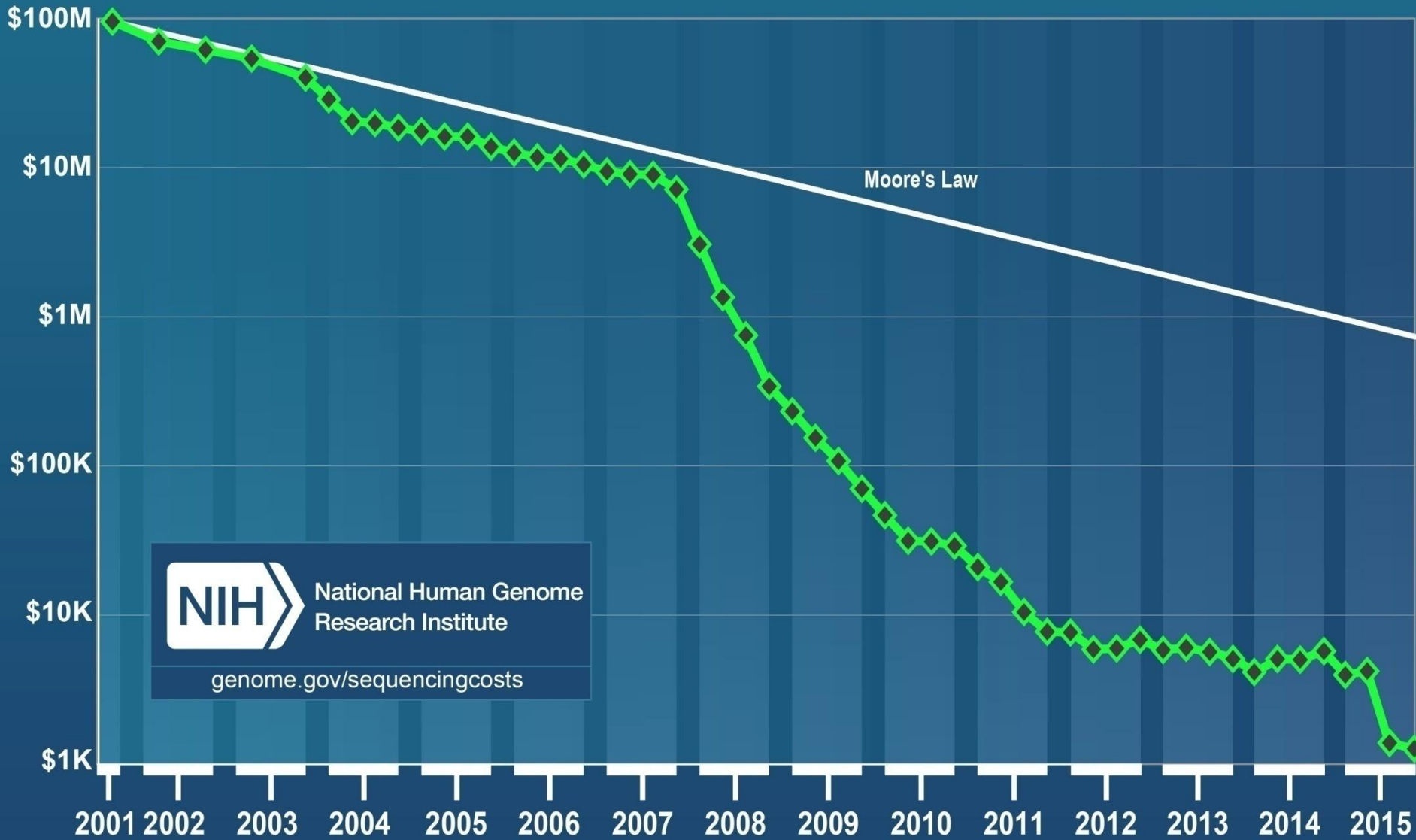
**2015 г.** - Изучение механизма восстановления повреждений ДНК. Т. Линдаль, П. Модрич и А. Санкар

**2016 г.** - Олапариб (Lynparza, AstraZeneca)

**2016 г.** - США одобрение на клинические испытания метода лечения рака с помощью собственных иммунных клеток пациента, подвергаемых генной модификации с применением технологии CRISPR/Cas9

**Возобновление интереса к персональной медицине**

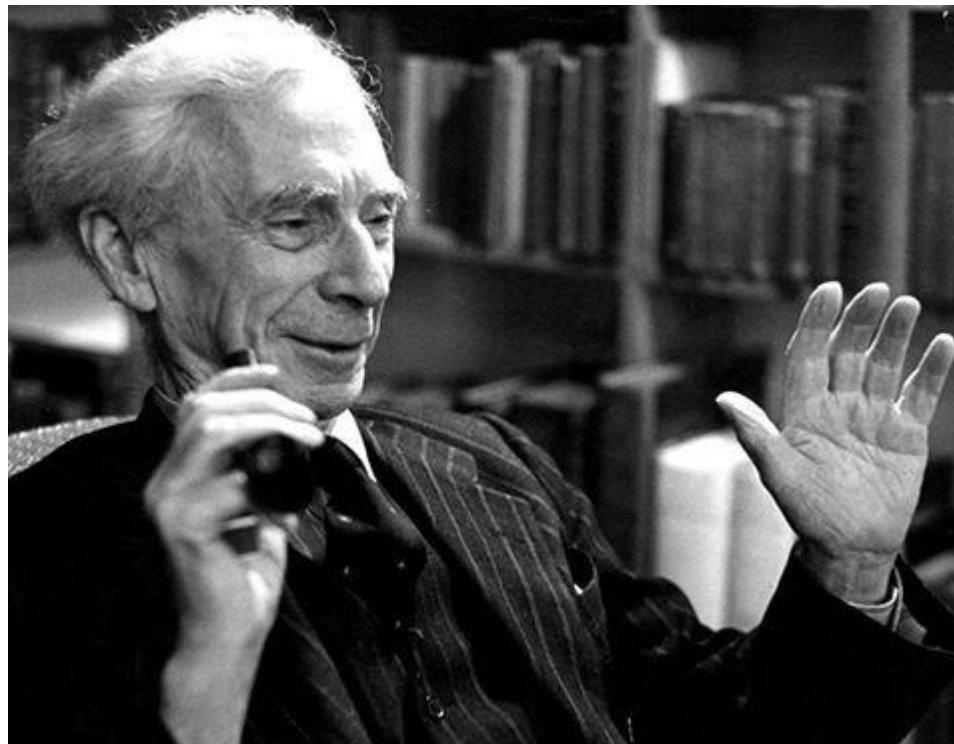
# Cost per Genome





**«Не болезнь принимает лекарства, а больной».**  
**«Я скажу вам кратко и ясно: врачевание состоит в лечении самого больного. Вот вам вся тайна моего искусства».**

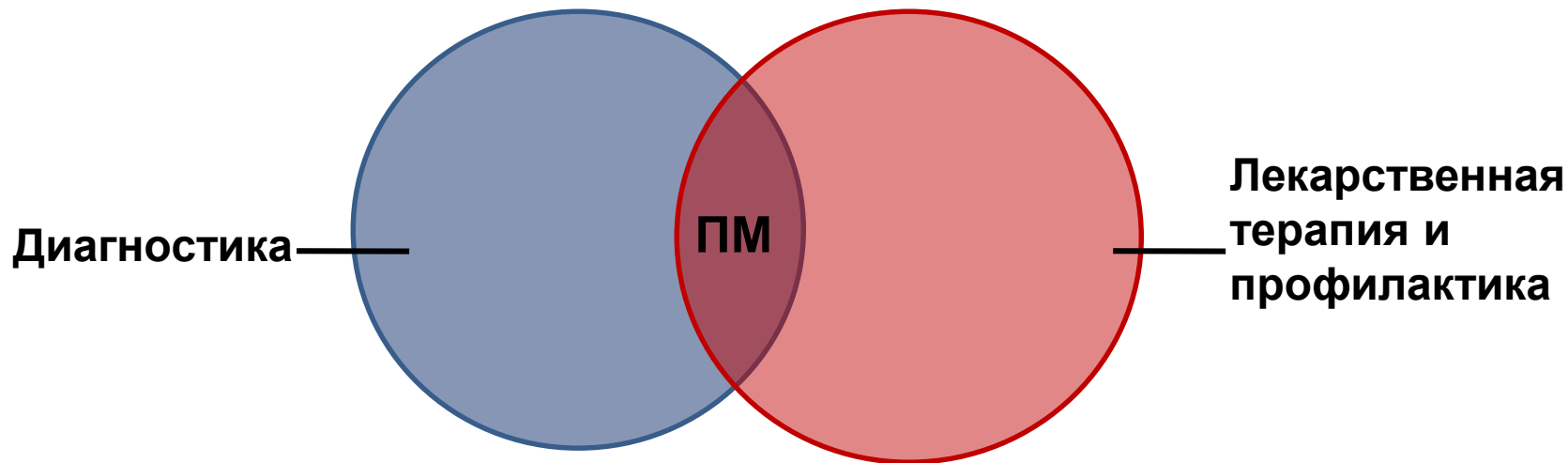
**Матвей Яковлевич Мудров**



**«Диагностика достигла таких успехов, что  
здоровых людей практически не осталось»**  
Бертран Рассел



# Современное состояние и ресурсы для развития ПМ



**FDA:** с 1998 г – одобрен первый препарат ПМ – Герцептин. 25 % зарегистрированных ЛС с 1998 по 2016 - ЛС ПМ. Центр по оценке лекарств и исследованиям FDA (CDER) одобрил 30 целевых методов лечения с 2012 года. Personalized Medicine Coalition.

**EMA:** «Personalised Medicine 2020». Основы регулирования ПМ (Европа, США и Япония) <http://www.nature.com/nrd/journal/v12/n2/full/nrd3931.html>. European Alliance for personalized medicine.

**РФ:** Национальная Технологическая Инициатива. ДК «HealthNet» до 2035 г. Sk, Фонды, Центры персонализированной медицины при НИИ, биоинформатики.

«Roch», «AstraZeneca», «Р-Фарм» и др.

# Применение принципов и знаний ПМ на этапах создания ЛС



- 1. Выбор мишени**
- 2. Поиск и выбор лекарственного вещества**
- 3. Первичное изучение эффективности, селективности и токсичности лекарственных соединений-кандидатов**
4. Оптимизация соединения-лидера
5. Выбор лекарственной формы и способа применения
6. Разработка промышленной технологии
- 7. Доклинические исследования**
- 8. Клинические испытания**

# Методы ПМ для идентификации мишени ЛС



- Геномными методами – подавление синтеза мишени в тест-системе путем получения мутантов с «нокаутом»
- Инактивация мишени с помощью моноклональных антител или воздействием лазера
- Инактивация мишеней низкомолекулярными лигандами-ингибиторами
- Определение взаимодействия мишень-лиганд современными физическими и физико-химическими методами

# Какие знания ПМ полезны для разработки эффективных и безопасных ЛС?

Секвенирование геномов людей, млекопитающих животных, рыб, растений, бактерий, вирусов.



Генетический паспорт  
Библиотеки SNP  
Базы данных мутаций (HGMD, OMIM, LOVD, ClinVar)

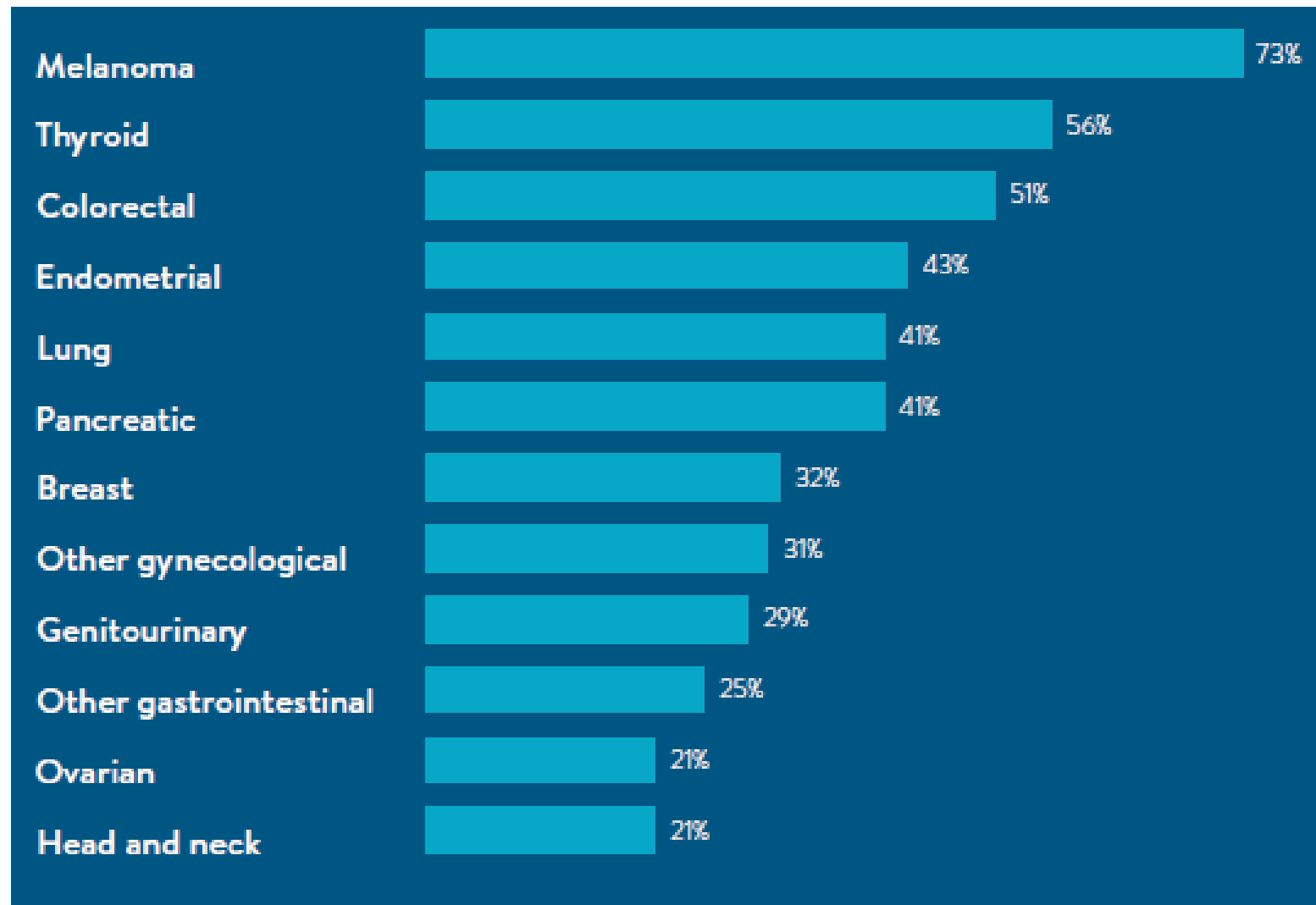
Биобанки тканей

Биобанки клеточных моделей заболеваний

**GWAS** (*Genome-Wide Association Studies*) базы ассоциаций между геномными вариантами и фенотипическими признаками.

**FDA** фармакогенетические алгоритмы и списки ЛС и биомаркеров.

# Процент пациентов, в чьих опухолях обнаружены генетические мутации, которые могут быть мишенью для ЛС



[The personalized medicine report. FDA. 2017]

# Как и зачем интегрировать методы ПМ с практикой разработки ЛС?



**Герцептин (трастузумаб, Roch)** (ингибитор эпидермального фактора роста человека 2 типа (*HER2*) при раке молочной железы)



**Эрбитукс (Цетуксимаб, Merck) + Qiagen панель KRAS EGFR+** колоректальный рак, проходит клинические исследования среди пациентов с раком лёгких. Карциномы с мутантным KRAS резистентны к терапии анти-EGFR терапии.



**Олапариб (Lynparza, AstraZeneca)**  
Ингибитор ферментов PARP, одобрен у больных с мутацией BRCA для лечения рака яичников, а также рака маточных труб и первичного перитонеального рака.

**Keytruda (Пембролизумаб)**

**Тецентрик (атезолизумаб)**

**КСАЛКОРИ (кризотиниб) + FISH Pfizer/Abbot и др.**



# Какие препятствия интеграции ПМ у российских разработчиков ЛС?



- \* Слабое взаимодействие между фармацевтическими компаниями, разработчиками диагностических решений и институтами
- \* Сложная интерпретация биоинформатических данных.
- \* Отсутствие законодательного регулирования и руководств

# Потенциальные способы преодоления препятствий и эффективной интеграции ПМ







# ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик»



**ШТАТ ИНСПЕКТОРОВ МЕЖДУНАРОДНОГО УРОВНЯ**



**ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР ПО НАДЛЕЖАЩИМ ПРАКТИКАМ**



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ЦЕНТР НАДЛЕЖАЩИХ ИНЖЕНЕРНЫХ ПРАКТИК

**ЦЕНТР РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**



ЦЕНТР ЭКОНОМИКИ И АНАЛИЗА

МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР



сделано в

**РОССИИ**



## СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

Москва, Лавров переулок, дом 6

Телефон: +7 (495) 676-43-60,

Факс: +7 (495) 911-31-93

E-mail: [info@gilsinp.ru](mailto:info@gilsinp.ru)

Глембоцкий Сергей Валерьевич  
Начальник управления по исследованиям и  
развитию

ФБУ "ГИЛС и НП"

Тел. раб.: 8 (495) 911-39-09

Моб.: 8-917-542-41-38

[glembotsky@gilsinp.ru](mailto:glembotsky@gilsinp.ru)

Селезнева Арина Игоревна  
Заместитель начальника отдела  
доклинических исследований

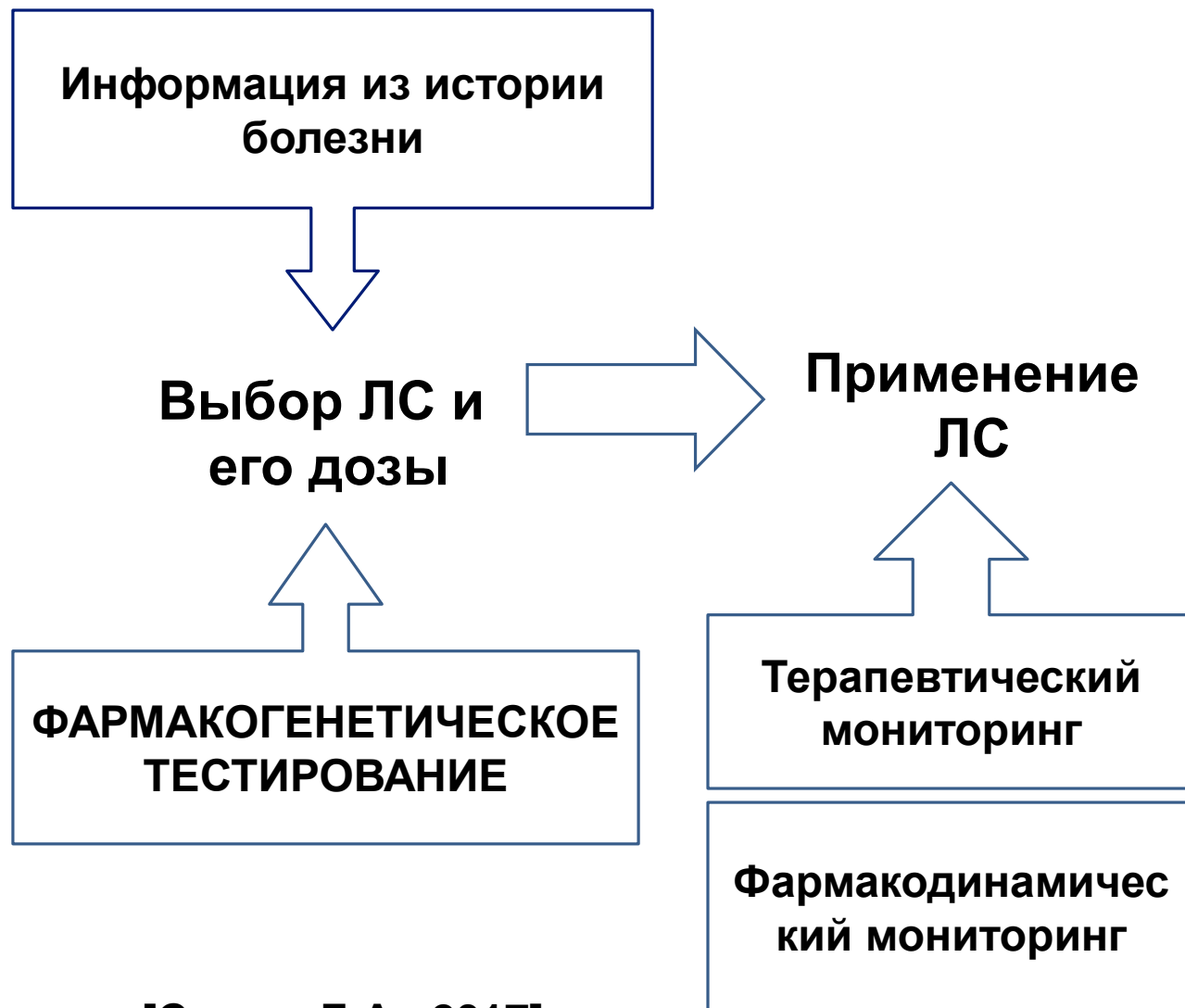
ФБУ "ГИЛС и НП"

Тел. раб.: 8 (495) 911-39-09

Моб.: 8-916-043-20-77

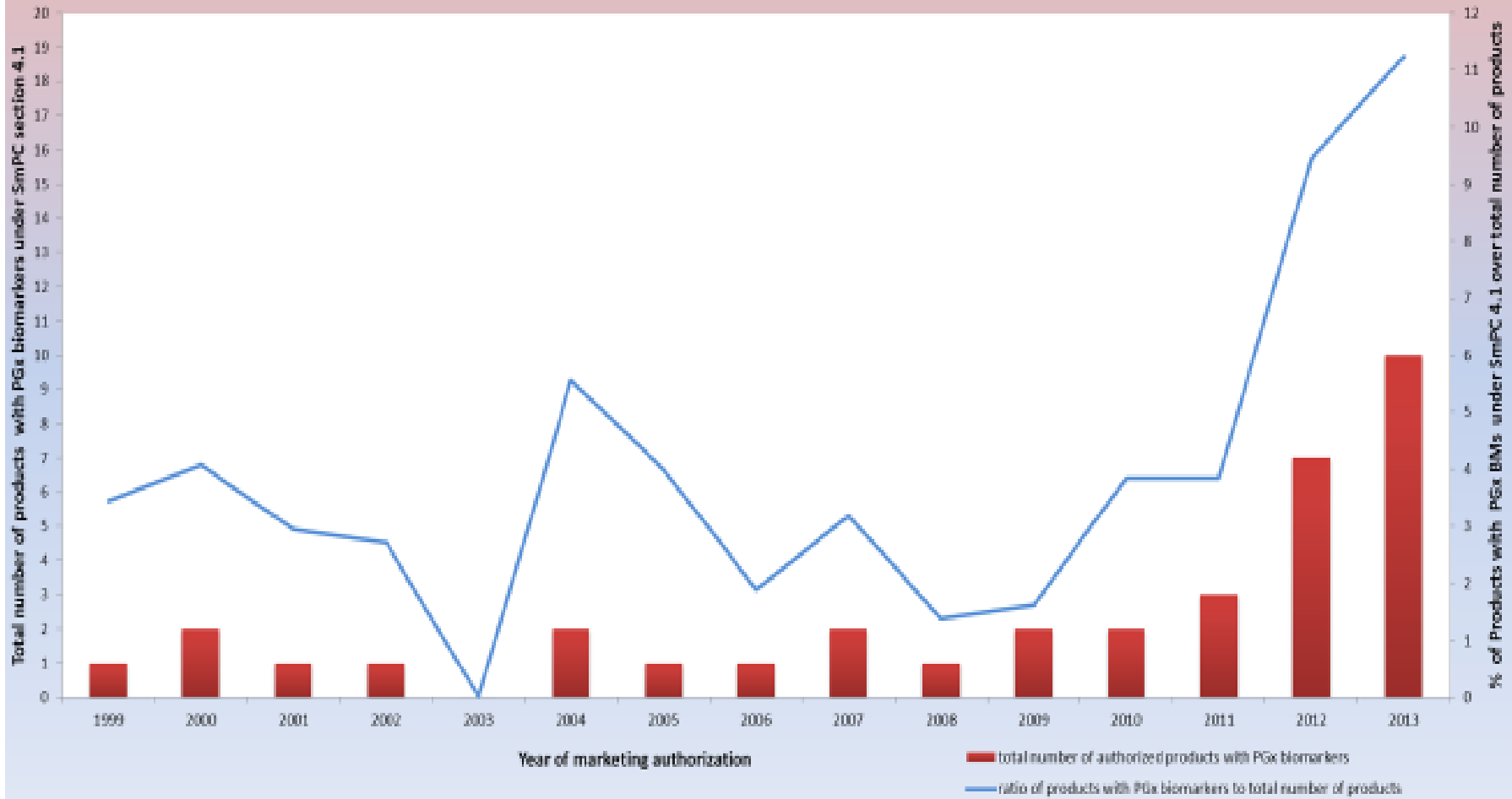
[arina\\_selezneva@mail.ru](mailto:arina_selezneva@mail.ru)

[selezneva@gilsinp.ru](mailto:selezneva@gilsinp.ru)



[Сычев Д.А., 2017]

### EMA evaluated medicinal products containing PGx biomarker in their label under Therapeutic Indication (1999 and 2014)



# Для внедрения геномики нужно

## Определение молекулярных мишеней

- Известны гены вовлеченные в заболевание
- Гены, «реагирующие» на вещество
- inSilico анализ
- Single-Cell NGS

## Доступ к тканям/биомаркерам

- Специфический биомаркер для молекулярной мишени должен быть легко доступен для анализа и надежен
- Партнерство с разработчиками диагностических решений
- Новые методы - жидкая биопсия, NGS, Digital PCR

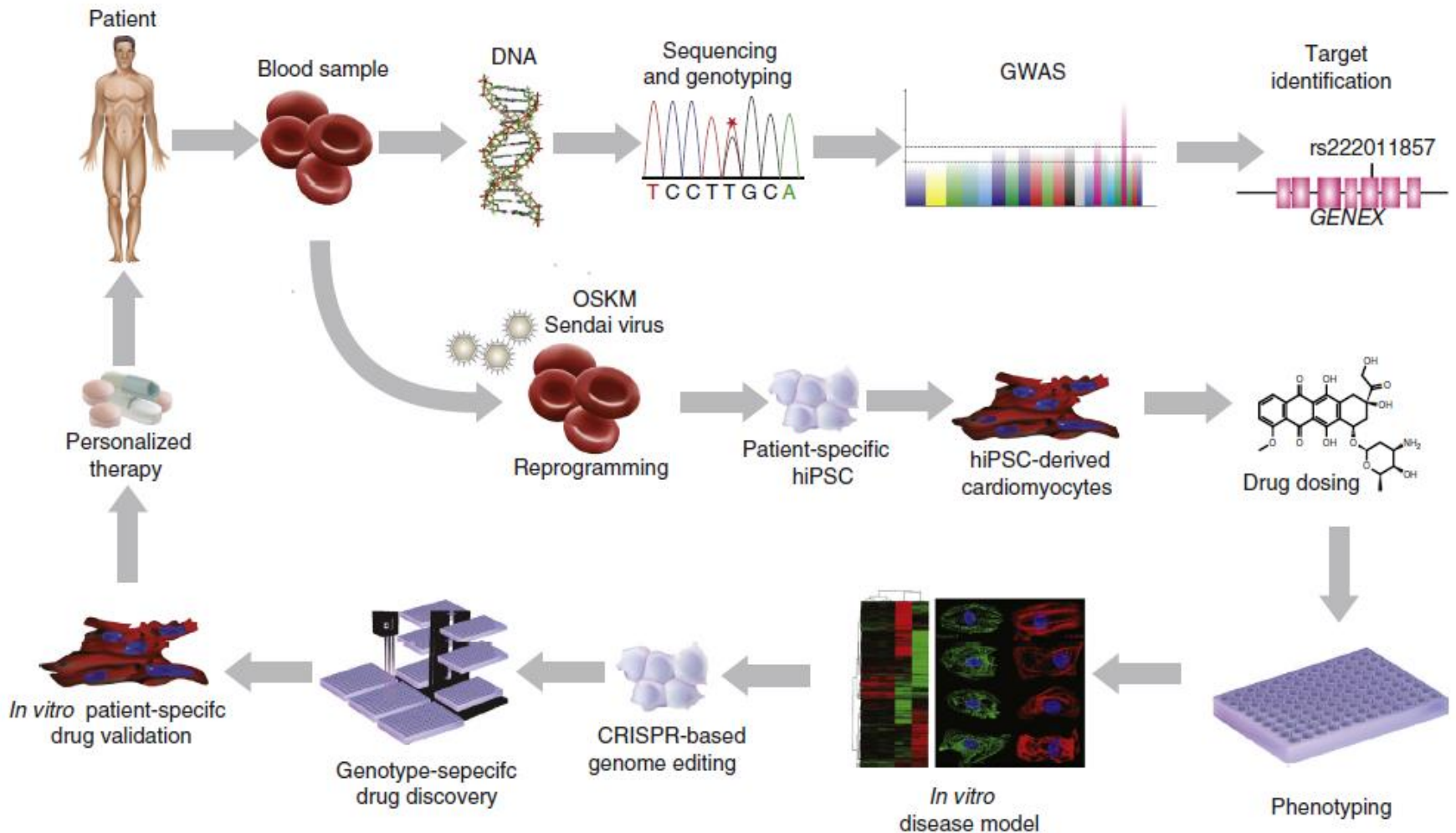
## Комплексные критерии отбора пациентов

- В метод стратификации пациентов включены генетические данные
- Должен существовать генетический тест/панель + методика интерпретации данных, позволяющая принять решение

## PR и популяризация

- Геномика понятна:
- Для врачей
- Для пациентов
- Внутри компании
- Образовательные программы для врачей (от YouTube до Masters)
- Реклама и продвижение геномных тестов – чтобы пациент просил тест

# Схема процесса для выяснения роли генетических мутаций в кардиотоксичности, вызванной противоопухолевыми ЛС.



[Magdy et al., 2016]

# Биобанк клеточных моделей заболеваний человека и возможности

