

## Inviting Expression of Interest (EoI) to develop indigenised therapeutics for priority rare genetic disorders in India

### Background

Rare disease is a condition of low prevalence affecting a small population compared with other prevalent diseases. Rare diseases may be individually rare, but collectively, is a major healthcare issue.

In this context, the aim of this EoI is to encourage research, development, commercialization and indigenization of therapies including small molecules, enzyme replacement therapy (ERT), substrate reduction therapy (SRT), biosimilars and other newer therapeutics in the country for the following priority rare genetic disorders-

- Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)
- Spinal Muscular Atrophy (SMA)
- Lysosomal Storage Disorders: Gaucher Disease, Pompe Disease, Fabry's Disease, Mucopolysaccharidosis (MPS), Niemann Pick Disease
- Tyrosinemia
- Neurofibromatosis
- Familial Hypercholesterolemia

DMD is an X-linked recessive muscular dystrophy caused by the mutation of the dystrophin gene and affects nearly 1 in 3500 live male births. Majority of patients have progressive muscle weakness and leads to respiratory, cardiac and orthopedic complications. Currently, there is no known cure for DMD. However, FDA approved treatments include Deflazacort, Ataluren, Elevidys (delandistrogenemoxeparvovec-rokl), Exondys 51 (eteplirsen), Vyondys 53 (golodirsen), and Amondys 45 (casimersen) and many drugs are in pipeline.

SMA is an autosomal recessive disorder caused due to mutation in Survival Motor Neuron-1 (SMN1) gene and affects nearly 1 in 10,000 live births in India. It causes progressive anterior horn cell degeneration in spinal cord, leading to muscular atrophy and paralytic weakness. Nusinersen was the first approved drug for its treatment which comes with a life-time expense of several lakhs. Risdiplam is approved for children >2 months of age and has been approved for marketing in India.

India has prevalence in Gaucher, Pompe, Fabry diseases, mucopolysaccharidosis (MPS) and Niemann Pick disease (NPD) among other lysosomal storage disorders (LSDs). The prevalence is 1 in 2500-5000 for Gaucher, 1 in 40,000-300,000 for Pompe, 1 in 40,000-70,000 for Fabry, 1 in 25,000 for MPS and 1 in 250,000 for NPD. LSDs are one of the rare genetic diseases and a heterogeneous group of inborn errors of metabolism caused due to the defects in lysosomal enzyme, transport or membrane proteins. This results in the accumulation of the substrates/intermediates which leads to clinical phenotype. Many of these diseases are treated with enzyme replacement therapy (ERT) or substrate reduction therapy (SRT).

The cost of ERTs is exorbitant, and is beyond reach of most patients. Some of the drug companies are providing ERT to limited number of patients under their humanitarian access programs. Currently approved drugs are Fabrazyme (agalsidase beta) for Fabry, Cerezyme (imiglucerase), and Cerdelga (eliglustat) for Gaucher, Nexviadyme (Avalglucosidase alfa powder), and Myozyme (alglucoside alfa) for Pompe and ALDURAZYME® (laronidase), VIMIZIM® (elosulfase alfa), NAGLAZYME® (galsulfase) and ALDURAZYME (laronidase)

for MPS, and Xenpozyme (Olipudase alfa powder) for NPD. Miglustat, Eliglustat and Venglustat are competitive inhibitors of the glucosylceramide synthetase developed as SRT to treat Gaucher disease. Several others are under development for Fabry and Gaucher disease.

Tyrosinemia is a rare autosomal recessive genetic metabolic disorder, caused due to lack of the enzyme fumarylacetoacetate hydrolase required for final breakdown of tyrosine. Moreover, tyrosine accumulation in liver, kidney and central nervous system causes hepatomegaly, jaundice and progress to cirrhosis, hepatocarcinoma and severe liver diseases. Its incidence and prevalence in India is unknown due to lack of reports. FDA approved Orfadin (Nitisinone) capsule and oral suspension formulation is available but is not affordable by Indian patients.

Neurofibromatosis is a group of disorders that cause tumor development in the nervous system, affecting 1 in 3000 individuals. This could result in hearing loss, learning impairment, vision loss, severe pain and cardiovascular problems. An FDA approved drug, selumetinib (Koselugo) is available for treatment of children >2 years of age.

Familial Hypercholesterolemia is an autosomal dominant disorder that causes high low-density lipoprotein (LDL) level leading to early age heart attacks and affects nearly 1 in 350 children. Evolocumab is an approved monoclonal antibody inhibitor in India for children >12 years of age.

### **Priority Research Question**

To develop the indigenized therapies including small molecules, enzyme replacement therapy (ERT), substrate reduction therapy (SRT), biosimilars and other newer therapeutics in the country for the above-mentioned rare genetic disorders.

### **Objectives**

- To develop/ indigenize newer/ existing therapies in the country
- To foster collaboration and partnerships between government agencies, non-governmental organizations, health and other related systems, and community-based organizations to accelerate the development of technology.

### **Format of EoI to be submitted**

Interested companies may submit the EoI with the following components:

1. Rationale of proposed work  
The proposal should clearly state the aim and objectives of the proposed study.
2. Background:  
The proposal should provide evidence from previous research on the proposed area (in the country or elsewhere); any challenges and opportunities envisaged in the proposed area of work.
3. Study implementation plan  
Provide a clear and brief description of implementation plan pertaining to the study including definite timelines

4. Address feasibility and scalability  
Address the feasibility and scalability of the technology, including the resources needed for development, the intellectual property right, and the immediate potential for wider adoption and scale-up in India.
5. Project team  
Summarize the composition of the working team based on the expertise of the individual team members in designing and implementing the project.
6. Extent of collaboration sought from ICMR  
ICMR can collaborate and assist in preclinical, clinical research and regulatory approvals.

#### **Additional documents**

Please provide the following:

- One-page company profile mentioning the experience in developing therapeutic products
- Patents granted

#### **Who can submit the EoI?**

The EoI can be submitted through ONLINE MODE ONLY by pharmaceutical/biotechnology companies which are already involved or are ready to work in the area of therapeutics in rare genetic diseases in collaboration with ICMR (documentary evidence of their recognition, including a DSIR certificate should be available).

#### **Points to be kept in mind while submitting the EoI**

- The EoI must address the specific need in the above-mentioned area.
- The EoI should include development of an indigenized translational therapy.
- A concept note in the above-mentioned format should be mailed as a PDF to [consortiumrarediseases@gmail.com](mailto:consortiumrarediseases@gmail.com)

**Last date of Submission: 29<sup>th</sup> Febraury 2024, 23:59 hrs, IST**

**For any queries related to the call, please contact:**

#### **Program Officer**

Dr. Monika Pahuja,  
Scientist-D  
Division of Discovery Research  
Indian Council of Medical Research  
Ministry of Health and Family Welfare  
Government of India  
Ansari Nagar, New Delhi - 110029, India  
Email: [pmonika@icmr.gov.in](mailto:pmonika@icmr.gov.in)

## भारत में प्राथमिकता वाले दुर्लभ आनुवंशिक विकारों के लिए स्वदेशी उपचार विकसित करने के लिए रुचि की अभिव्यक्ति (EoI) आमंत्रित करना

### पृष्ठभूमि

दुर्लभ बीमारी, अन्य प्रचलित बीमारियों की तुलना में कम लोगों को प्रभावित करने के निम्नतर प्रसार की स्थिति में है। दुर्लभ बीमारियाँ व्यक्तिगत रूप से दुर्लभ हो सकती हैं, किंतु सामूहिक रूप से, यह स्वास्थ्य देखभाल का एक प्रमुख मुद्दा है।

इस संदर्भ में, इस ईओआई का उद्देश्य निम्नलिखित प्राथमिकता वाले दुर्लभ आनुवंशिक विकारों के लिए देश में छोटे अणुओं एंजाइम रिप्लेसमेंट थेरेपी (ईआरटी), सबस्ट्रेट रिडक्शन थेरेपी (एसआरटी), बायोसिमिलर और अन्य नए उपचार सहित उपचारों के अनुसंधान, विकास, व्यावसायीकरण और स्वदेशीकरण को प्रोत्साहित करना है। -

- डचेन मस्कुलर डिस्ट्रॉफी (DMD)
- रीढ़ की हड्डी की (स्पाइनल) मस्कुलर एट्रोफी (SMA)
- लाइसोसोमल भंडारण विकार: गौचर रोग, पोम्पे रोग, फैब्री रोग, म्यूकोपॉलीसेकेराइडोसिस (एमपीएस), नीमन पिक रोग
- टायरोसिनेमिया
- न्यूरोफाइब्रोमैटोसिस
- पारिवारिक हाइपरकोलेस्ट्रोमिया

डीएमडी एक एक्स-लिंकड रिसेसिव मस्कुलर डिस्ट्रॉफी है जो डायस्ट्रोफिन जीन के उत्परिवर्तन के कारण होती है और 3500 जीवित पुरुष जन्मों में से लगभग 1 को प्रभावित करती है। अधिकांश रोगियों में मांसपेशियों की कमजोरी बढ़ती जा रही है और श्वसन, हृदय और आर्थोपेडिक जटिलताओं का कारण बन रही है। वर्तमान में, डीएमडी का कोई ज्ञात इलाज नहीं है। हालाँकि, एफडीए द्वारा अनुमोदित उपचारों में डिफ्लैजाकोर्ट, अटालुरेन, एलेविडिस (डेलैडिस्ट्रोजेनमोक्सेपरवोवेक-रोकल), एक्सॉन्डिस 51 (एटेप्लिरसन), व्यॉन्डिस 53 (गोलोडिरसन), और एमोंडिस 45 (कैसिमर्सन) शामिल हैं और कई दवाएं पाइपलाइन में हैं।

एसएमए एक ऑटोसोमल रिसेसिव विकार है जो सर्वाइवल मोटर न्यूरॉन-1 (एसएमएन1) जीन में उत्परिवर्तन के कारण होता है और भारत में 10,000 जीवित जन्मों में से लगभग 1 को प्रभावित करता है। यह रीढ़ की हड्डी में प्रगतिशील पूर्ववर्ती सींग कोशिका अधःपतन का कारण बनता है, जिससे मांसपेशी शोष और लकवा संबंधी कमजोरी होती है। इसके इलाज के लिए नुसीनर्सन पहली अनुमोदित दवा थी जो कई लाख रुपये के जीवन भर के खर्च के साथ आती है। रिस्टिडप्लम 2 महीने से अधिक उम्र के बच्चों के लिए स्वीकृत है और इसे भारत में विपणन के लिए अनुमोदित किया गया है।

भारत में अन्य लाइसोसोमल स्टोरेज विकारों (एलएसडी) के अलावा गौचर, पोम्पे, फैब्री रोग, म्यूकोपॉलीसेकेराइडोसिस (एमपीएस) और नीमन पिक रोग (एनपीडी) का प्रचलन है। गौचर का प्रसार 2500-5000 में 1, पोम्पे के लिए 40,000-300,000 में 1, फैब्री के लिए 40,000-70,000 में 1, एमपीएस के लिए 25,000 में 1 और एनपीडी के लिए 250,000 में 1 है। एलएसडी दुर्लभ आनुवंशिक बीमारियों में से एक है और लाइसोसोमल एंजाइम, परिवहन या झिल्ली प्रोटीन में दोषों के कारण होने वाली चयापचय की जन्मजात त्रुटियों का एक विषम समूह है। इसके परिणामस्वरूप सबस्ट्रेट्स/मध्यस्थों का संचय होता है जिससे क्लिनिकल फेनोटाइप बनता है। इनमें

से कई बीमारियों का इलाज एंजाइम रिप्लेसमेंट थेरेपी (ईआरटी) या सब्सट्रेट रिडक्शन थेरेपी (एसआरटी) से किया जाता है।

ईआरटी की लागत अत्यधिक है, और अधिकांश रोगियों की पहुंच से बाहर है। कुछ दवा कंपनियाँ अपने मानवीय पहुंच के कार्यक्रमों के तहत सीमित संख्या में रोगियों को ईआरटी प्रदान कर रही हैं। वर्तमान में अनुमोदित दवाएं हैं फैब्री के लिए फैब्राजाइम (एगलसिडेज़ बीटा), गौचर के लिए सेरेज़ाइम (इमिग्लुसेरेज़), और सेर्डेलगा (एलिग्लुस्टैट), पोम्पे के लिए नेक्सवियाडाइम (एवलग्लुकोसिडेज़ अल्फ़ा पाउडर), और मायोज़ाइम (एल्लूकोसाइड अल्फ़ा), और एल्टुराज़ाइम® (लैरोनिडेज़), VIMIZIM® (एमपीएस के लिए एलोसल्फेज़ अल्फ़ा), नाग्लाज़ाइम® (गैल्सल्फेज़) और एल्टुरेज़ाइम (लारोनिडेज़), और एनपीडी के लिए ज़ेनपोज़ाइम (ओलिपुडेज़ अल्फ़ा पाउडर) है। मिग्लस्टैट, एलीग्लस्टैट और वेंग्लस्टैट गौचर रोग के इलाज के लिए एसआरटी के रूप में विकसित ग्लूकोसाइलसैरामाइड सिंथेटेज़ के प्रतिस्पर्धी अवरोधक हैं। फैब्री और गौचर रोग के लिए कई अन्य औषधी तैयार की जा रही हैं।

टायरोसिनेमिया एक दुर्लभ ऑटोसोमल रिसेसिव आनुवंशिक चयापचय विकार है, जो टायरोसिन के अंतिम विघटन के लिए आवश्यक एंजाइम फ्यूमेरीलैसेटोएसीटेट हाइड्रॉलेज़ की कमी के कारण होता है। इसके अलावा, यकृत, गुर्दे और केंद्रीय तंत्रिका तंत्र में टायरोसिन का संचय हेपेटोमेगाली, पीलिया और सिरोसिस, हेपेटोकार्सिनोमा और गंभीर यकृत रोगों की प्रगति का कारण बनता है। भारत में इसकी घटना और व्यापकता रिपोर्ट की कमी के कारण अज्ञात है। एफडीए द्वारा अनुमोदित ऑर्फ़ेडिन (निटिसिनोन) कैप्सूल और ओरल सस्पेंशन फॉर्मूलेशन उपलब्ध है, लेकिन भारतीय मरीज़ इसे खरीद नहीं सकते।

न्यूरोफाइब्रोमैटोसिस विकारों का एक समूह है जो तंत्रिका तंत्र में ट्यूमर के विकास का कारण बनता है, जो 3000 व्यक्तियों में से 1 को प्रभावित करता है। इसके परिणामस्वरूप श्रवण हानि, सीखने की हानि, दृष्टि हानि, गंभीर दर्द और हृदय संबंधी समस्याएं हो सकती हैं। एफडीए द्वारा अनुमोदित दवा, सेलुमेटिनिब (कोसेलुगो) 2 वर्ष से अधिक उम्र के बच्चों के इलाज के लिए उपलब्ध है।

फैमिलियल हाइपरकोलेस्ट्रॉमिया एक ऑटोसोमल प्रमुख विकार है जो उच्च निम्न-घनत्व वाले लिपोप्रोटीन (एलडीएल) के स्तर का कारण बनता है जिससे कम उम्र में दिल का दौरा पड़ता है और यह 350 बच्चों में से लगभग 1 को प्रभावित करता है। इवोलोकुमैब 12 वर्ष से अधिक उम्र के बच्चों के लिए भारत में एक अनुमोदित मोनोक्लोनल एंटीबॉडी अवरोधक है।

## प्राथमिकता अनुसंधान के प्रश्न

उपर्युक्त दुर्लभ आनुवंशिक विकारों के लिए देश में छोटे अणुओं, एंजाइम रिप्लेसमेंट थेरेपी (ईआरटी), सब्सट्रेट रिडक्शन थेरेपी (एसआरटी), बायोसिमिलर और अन्य नए उपचारों सहित स्वदेशी उपचार विकसित करना है।

## उद्देश्य

- देश में नए/मौजूदा उपचारों का विकास/स्वदेशीकरण करना।
- प्रौद्योगिकी के विकास में तेजी लाने के लिए सरकारी एजेंसियों, गैर-सरकारी संगठनों, स्वास्थ्य और अन्य संबंधित प्रणालियों और समुदाय-आधारित संगठनों के बीच सहयोग और साझेदारी को बढ़ावा देना।

## **ईओआई का प्रारूप प्रस्तुत किया जाए**

इच्छुक कंपनियां निम्नलिखित घटकों के साथ ईओआई प्रस्तुत कर सकती हैं:

### **1. प्रस्तावित कार्य का औचित्य**

प्रस्ताव में प्रस्तावित अध्ययन के उद्देश्य और उद्देश्यों को स्पष्ट रूप से बताया जाए।

### **2. पृष्ठभूमि:**

प्रस्ताव में प्रस्तावित क्षेत्र (देश में या अन्यत्र) पर पिछले शोध से साक्ष्य प्रदान किए जाएं; कार्य के प्रस्तावित क्षेत्र में परिकल्पित कोई चुनौतियाँ और अवसर बताए जाएं।

### **3. कार्यान्वयन योजना का अध्ययन**

निश्चित समय सीमा सहित अध्ययन से संबंधित कार्यान्वयन योजना का स्पष्ट और संक्षिप्त विवरण प्रदान करें।

### **4. व्यवहार्यता और मापनीयता**

प्रौद्योगिकी की व्यवहार्यता और मापनीयता पर ध्यान दें, जिसमें विकास के लिए आवश्यक संसाधन, बौद्धिक संपदा अधिकार और भारत में व्यापक रूप से अपनाने और विस्तार की तत्काल क्षमता शामिल है।

### **5. परियोजना दल**

परियोजना को डिजाइन करने और कार्यान्वित करने में व्यक्तिगत दल के सदस्यों की विशेषज्ञता के आधार पर कार्य दल की संरचना का सारांश प्रस्तुत करें।

### **6. आईसीएमआर से मांगे गये सहयोग की सीमा**

आईसीएमआर प्रीक्लिनिकल, क्लिनिकल अनुसंधान और नियामक अनुमोदन में सहयोग और सहायता कर सकता है।

## **अतिरिक्त दस्तावेज़**

कृपया निम्नलिखित दस्तावेज उपलब्ध करवाएं:

- चिकित्सीय उत्पादों को विकसित करने में अनुभव का उल्लेख करते हुए कंपनी एक पृष्ठीय प्रोफाइल
- प्रदान किये गये पेटेंट

## **ईओआई कौन जमा कर सकता है?**

ईओआई केवल फार्मास्युटिकल/जैव प्रौद्योगिकी कंपनियों द्वारा ऑनलाइन मोड के माध्यम से प्रस्तुत किया जा सकता है जो पहले से ही शामिल हैं या आईसीएमआर के सहयोग से दुर्लभ आनुवंशिक रोगों में चिकित्सा विज्ञान के क्षेत्र में काम करने के लिए तैयार हैं (डीएसआईआर प्रमाणपत्र सहित उनकी मान्यता के दस्तावेजी साक्ष्य उपलब्ध होने चाहिए)।

## **ईओआई जमा करते समय ध्यान रखने योग्य बातें**

- ईओआई को उपर्युक्त क्षेत्र में विशेष आवश्यकता को संबोधित करना चाहिए।
- ईओआई में स्वदेशी ट्रांसलेशनल थेरेपी का विकास शामिल होना चाहिए।
- उपर्युक्त प्रारूप में एक अवधारणा नोट को पीडीएफ के रूप में consortiumrarediseases@gmail.com पर मेल किया जाना चाहिए।

**प्रस्तुतीकरण की अंतिम तिथि: 29 फरवरी 2024, 23:59 बजे, IST**

कॉल से संबंधित किसी भी प्रश्न के लिए कृपया संपर्क करें:

कार्यक्रम अधिकारी

डॉ. मोनिका पाहुजा,

वैज्ञानिक-डी

अन्वेषक अनुसंधान प्रभाग

भारतीय आयुर्विज्ञान अनुसंधान परिषद

स्वास्थ्य एवं परिवार कल्याण मंत्रालय

भारत सरकार

अंसारी नगर, नई दिल्ली - 110029, भारत

ईमेल: [pmonika@icmr.gov.in](mailto:pmonika@icmr.gov.in)