

**КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ:  
МЕДИЦИНСКОЕ СООБЩЕСТВО И  
ФАРМИНДУСТРИЯ – ПРОБЛЕМЫ И  
ПЕРСПЕКТИВЫ СОТРУДНИЧЕСТВА**

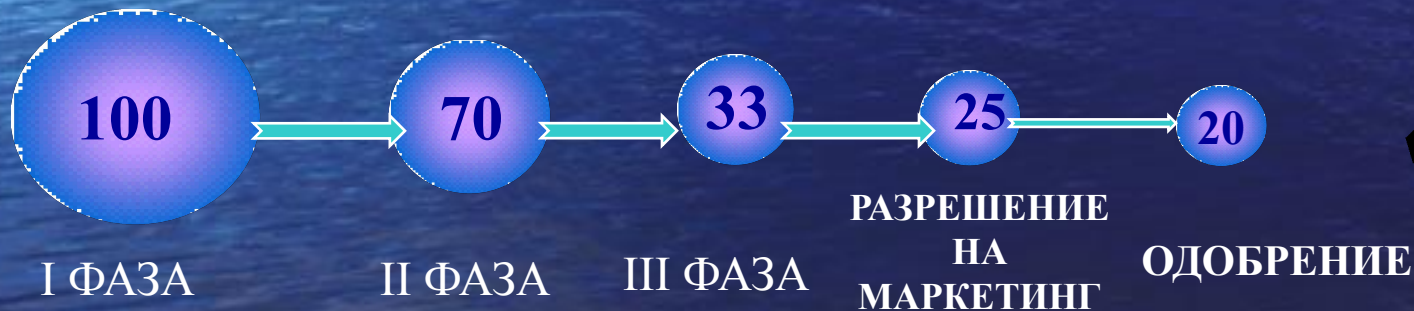


**АКАДЕМИК РАМН Т.Б.ДМИТРИЕВА  
ПРОФЕССОР А.П.ДРОЖЖИН**

# Поиск новых лекарств - трудоемкий процесс



**БОЛЬШИНСТВО  
ИССЛЕДУЕМЫХ МОЛЕКУЛ  
НЕ СТАНОВЯТСЯ  
ЛЕКАРСТВАМИ**



# Стоимость и риски инновационных исследований

Срок действия патента: 20 лет

Среднее время разработки препарата: 12-15 лет

- С 1999 по 2005 г. усредненные расходы по внедрению одного нового препарата выросли с \$1.1 до \$1.7 миллиарда (Bain and Co., 2005)
- В 90х гг. вероятность успеха исследуемого препарата на фазе КИ составляла 1 из 8, сегодня вероятность успеха составляет всего 1 из 13

Только 1 из 6 успешных (зарегистрированных) препаратов окупает вложенные в него средства





# ПРОБЛЕМЫ ИННОВАЦИОННЫХ ЛС

- С 1998 по 2002 год FDA было одобрено 415 новых ЛС, однако только 14% из них могут быть отнесены в число действительно инновационных ЛС

За 2007 г. FDA одобрило 38 новых ЛС, из них только 14 - инновационные продукты

Объем мирового рынка ЛС к 2020 г. – 1,3 трлн. долл. США



# ПРОГНОЗ АНАЛИТИКОВ FDA и ЕМЕА

## ЧИСЛО ОДОБРЕННЫХ НОВЫХ ЛС

2005

г.

121

2010

г.

201

## ЧИСЛО ОТОЗВАННЫХ ЛС

1934

2003

г.

2056

2004

г.

2072

2005

г.

2616

2010

г.

5



# Клинические исследования

- Ежегодно FDA дает разрешение на:
  - 23,000 исследований I–IV фаз.
  - 152,000 исследовательских центров.
- В FDA предоставляются для одобрения только 40% исследований, проводимых в мире.

According to a recent report from the Tufts Center for the Study of Drug Development



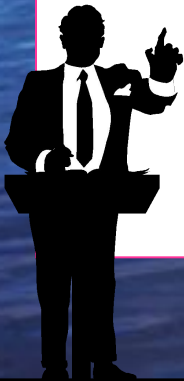
# ИНИЦИАТИВА ВОЗ



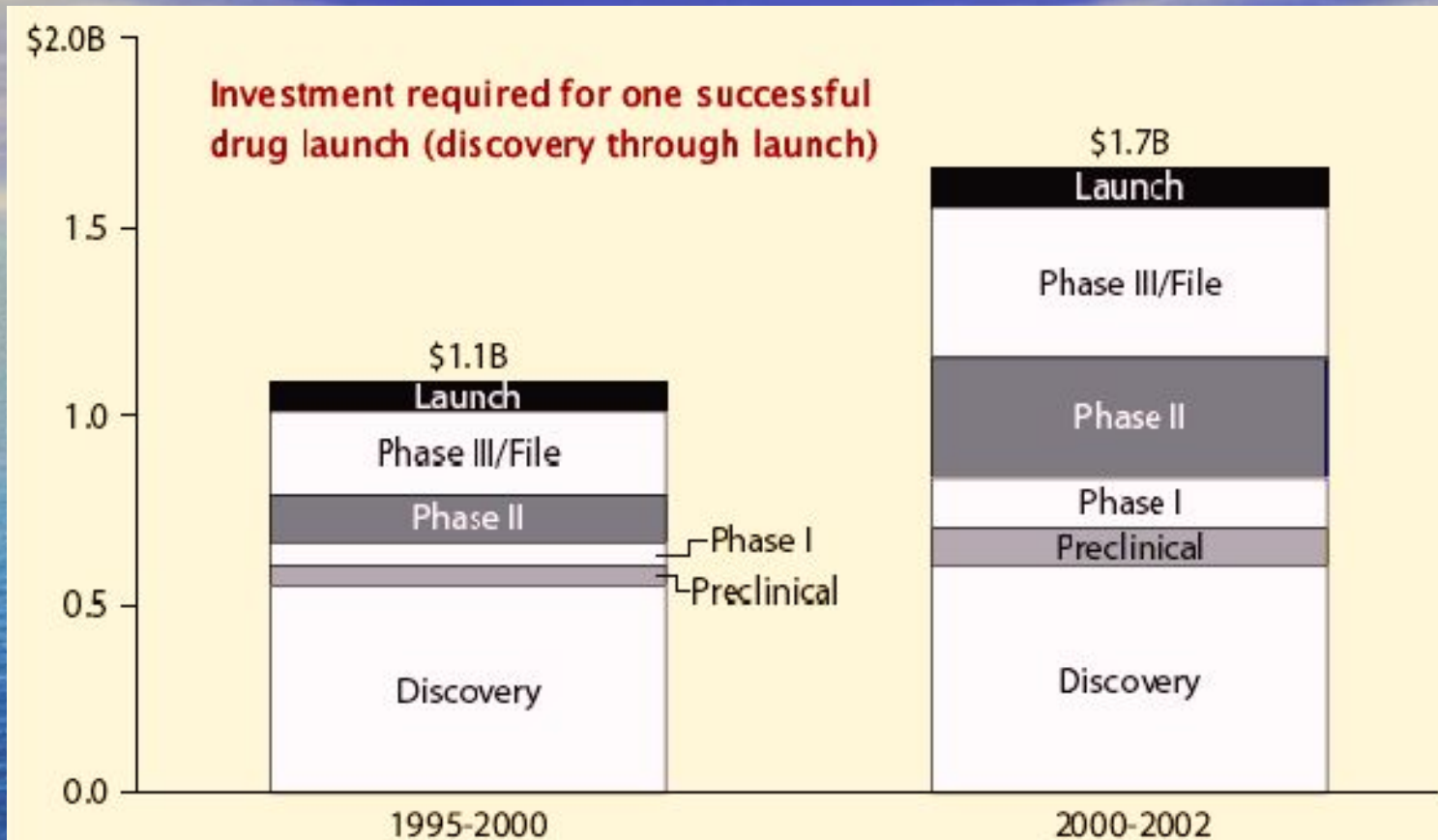
**« Регистрация всех клинических испытаний и полное раскрытие ключевых элементов информации при регистрации имеют фундаментальное значение для обеспечения прозрачности медицинских исследований и выполнения этических обязательств перед пациентами и участниками исследований»**

**(Заместитель гендиректора ВОЗ Тимоти Эванс)**

**С 1998 по 2004 г. в FDA поданы заявки на проведение 253 КИ ЛС для получения «педиатрической эксклюзивности». Из них результаты только 113 опубликованы.**

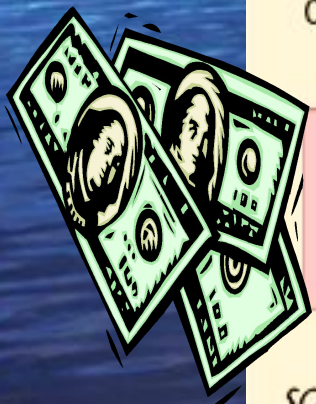


# Финансирование разработки ЛС



Avg ROI %	9%	5%
Probability of reaching 12% ROI	30%	15%

SOURCE: Bain drug economics model, 2003





**В США на клинические исследования государство тратит 18% от бюджета на здравоохранения, фармкомпанияи — до 17% всех своих расходов.**

**В США КРУПНЫЕ ФАРМ. КОМПАНИИ РАСХОДУЮТ ПРИМЕРНО 24-33% ФИНАНСОВЫХ СРЕДСТВ ОТ ОБЪЕМА ПРОДАЖ НА МАРКЕТИНГ, ЧТО В 2 РАЗА БОЛЬШЕ, ЧЕМ НА НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ЛС**



**2,46 млрд долл. США – в 2006 г**



**В клинических исследованиях, спонсируемых производителями, чаще получают результаты в пользу нового лечения**

● **Анализ 324 клинических исследований сердечно-сосудистых препаратов и устройств, опубликованных с 2000 по 2005 г. в журналах JAMA, The Lancet и The New England Journal of Medicine (т. е. исследований, отвечающих критериям высокого качества), показал, что результаты в пользу нового лечения получены в 67,2 % исследований, финансируемых производителями, 49 % – финансируемых некоммерческими организациями (или государством) и 56,5 % – при совместном финансировании.**

# ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ





# Проблемы современной фармакотерапии: недостаточная эффективность



Фармакотерапия неэффективна у:

- 20-40% больных депрессиями
- 25-75% больных шизофренией
- 20-70% больных язвенной болезнью
- 30-75% больных с гиперлипидемиями
- 40-75% больных бронхиальной астмой
- 50-75% больных сахарным диабетом
- 70-100% больных онкологическими заболеваниями
- 10-75% больных артериальной гипертензией
- 30-60% больных с мигренью, 20-50%



# МЕЖИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ

- **ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ – ПРИЧИНА ОТ 20 – 95 % НЯ**
  - **ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕЖИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ – В ТЕЧЕНИЕ ВСЕЙ ЖИЗНИ**
  - **ПЕРСПЕКТИВЫ ВНЕДРЕНИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ:**
    - к 2010 г. – НА 32% - ВОЗМОЖНО ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛС
    - на 25% - СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ НЯ ОТ ПРИЕМА ЛС
- Front Line Strategis Manag. Consulting, 2003



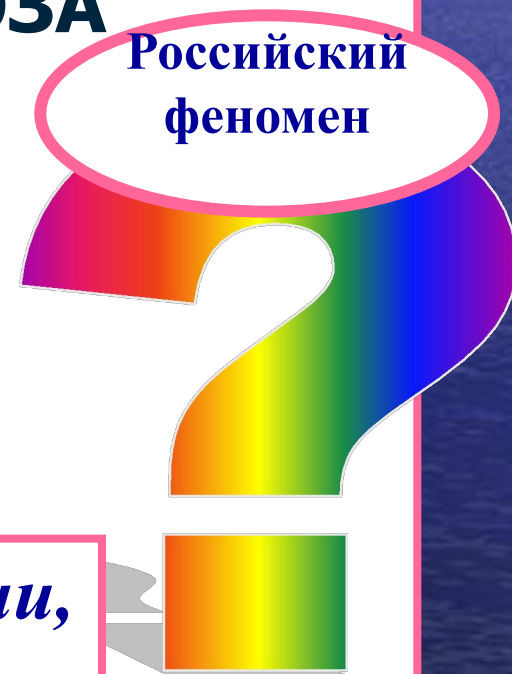
# ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛС

(ПОПУЛЯЦИОННАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА)

## АНАЛЬГИН (МНН – МЕТАМИЗОЛ) – ОПАСНОСТЬ АГРАНУЛОЦИТОЗА

- ГЕРМАНИЯ – 23,7%
- БОЛГАРИЯ – 1,7%
- ИЗРАИЛЬ – 2,1%
- РОССИЯ – ?

Российский феномен



*Анальгин – такой же символ России,  
как самовар?*

*Проф. А.Л.Верткин*



# ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЕ ЛС

## СЕКТОР ДЖЕНЕРИКОВ НА ФАРМРЫНКЕ:

- Страны ЕС – от 35 до 60%  
(Германия)
  - Канада – 64%
  - Япония – 30%

Россия – около 75%



По данным Бюджетного управления конгресса США, применяя дженерики, американцы ежегодно экономят 8-10 млрд долл.

# **ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ)**

- **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ  
ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ**
- **ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ  
ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ  
(БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ)**
- **ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ**

## НАРУШЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КИ ЛС

**FDA разослало более 1000 писем фармацевтическим компаниям с рекомендацией повторно оценить результаты исследований фармакокинетики, которые проводились контрактной исследовательской организацией «MDS Pharma Services» (Канада) в период с 2000 по 2004 г.**







# **ПРОБЛЕМЫ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ**

**Великобритания (1995-96 г.г.) – проверено 2427 генерика:  
228 различий – 84 препарата отправлено на доработку  
(Drug Ther. Bull.,1997)**

**США – FDA считает, что 20% всех брендованных и  
генерических ЛС не являются биоэквивалентными, а  
значит не могут быть взаимозаменяемыми  
(JAMA, 1987)**

# **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИННОВАЦИОННОГО ПРЕПАРАТА КЛАРИТРОМИЦИН (КЛАЦИД, ЭББОТТ) И 40 ГЕНЕРИКОВ (Азия и Лат. Америка)**

- **8 ПРЕПАРАТОВ- СОДЕРЖАНИЕ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА**  
- **28 ГЕНЕРИКОВ – ТЕСТ РАСТВОРЕНИЯ (ХУЖЕ)**
- **24 ПРЕПАРАТА – ПРЕВЫШЕНИЕ (ДО 10 раз) ПОСТОРОННИХ ПРИМЕСЕЙ**

# КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ЭНАЛАПРИЛА (целевой уровень АД)

АД

РЕНИТЕК

12 МГ/СУТ

ЭНАП

15 МГ/СУТ

ЭДНИТ ?

15,6 МГ/СУТ

ИНВОРИЛ

20,6 МГ/СУТ

ЭНАМ

36,6 МГ/СУТ

БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ  
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСК  
И  
ЭКВИВАЛЕНТНЫ



**ВЫВОД: ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ НЕЭКВИВАЛЕНТНЫ**



# ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ



**Переход от «брендов» к «генерикам»  
стал доказанной причиной осложнений**

A UK-based retrospective study by CRAWFORD et al  
Seizure 1996; 5: 1-5

# Ограничения клинических исследований

ПРОБЛЕМЫ

РЕШЕНИЯ

ПРЕДЛОЖЕНИЯ



# ПОЛУЧЕНИЕ ОДОБРЕНИЯ НА КИ

ICH GSP

РОССИЙСКОЕ  
ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО

ЗАЯВИТЕЛЬНЫ  
Й  
ХАРАКТЕР

РАЗРЕШИТЕЛЬН  
ЫЙ  
ХАРАКТЕР

ГАРМОНИЗАЦИЯ

АДМИНИСТРАТИВНЫЙ РЕГЛАМЕНТ



# ПРОЦЕСС ГАРМОНИЗАЦИИ

**Технический регламент  
«О ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ»**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
СТАНДАРТ  
GSP  
2006 г.**

**АДМИНИСТРАТИВНЫЙ РЕГЛАМЕНТ  
2007 г.**





## Отзыв препарата



Компания Мерк сняла с регистрации во всех странах разрекламированный противовоспалительный препарат Виокс (рофекоксиб). Длительное применение часто приводит к развитию артериальной гипертензии, а также в 2,3 раза увеличивает риск развития инфаркта миокарда.



Снятие с рынка брэнда  
грозит снижению  
котировок  
акций компании на  
**15-30%**

30 September, 2004.

U.S. FDA Says Will Watch Drugs Similar to Vioxx.

!!! АСТЕМИЗОЛ, ФЕН-ФЕН, ТЕРФЕНАДИН

**29 КИ – 25273**

**пациента**

APRIL 23, 2005

**Powell's Mission Impossible**



**HOW  
MEDICAL  
TESTING  
HAS TURNED  
MILLIONS OF  
US INTO ...**

**HUMAN  
GUINEA  
PIGS**



[www.time.com](http://www.time.com) AOL Keyword: TIME





Человеку-слону разнесло голову  
Добровольцы стали слонами  
Они пали с ног как костяшки домино ...  
Новое лекарство  
изуродовало добровольцев  
Пострадавшие добровольцы  
срывали одежду и кричали  
Интервью выжившего студента  
Життя наше – копійка?



**TGN1412**  
(TeGenero – Parexel)  
15.03.2006 г.

# Ограничения клинических исследований



- отличие условий проведения от реальной клинической практики
- не учитывается влияние сопутствующих заболеваний
- не участвуют дети, беременные, пожилые
- невозможно оценить в полной мере профиль безопасности лекарственного средства
- не изучаются отдаленные экономические и социальные последствия применения лекарств





# Выбор исследуемой популяции

## Пожилые люди

- **Пожилые пациенты составляют 18% от общей популяции, однако получают 45% от всех врачебных назначений**
- **Высокая частота сопутствующих заболеваний**
- **Нарушение функции печени и почек**
- **Исследование различий фармакокинетики у пожилых и более молодых пациентов**





## Выбор исследуемой популяции Дети

- ✓ 90% лекарств для новорожденных и 50% препаратов, применяемых для лечения детей более старшего возраста, не проходят клинических испытаний в соответствующих возрастных группах. (House of Lords EU Sub-Committee on Social and Consumer Affairs).
- ✓ Клинические испытания детских лекарств связаны с большим количеством проблем – этических, технологических и финансовых. Многие компании не желают тратить огромные средства на такие исследования, ведь они сложны и длительны, причем проводятся отдельно для каждой детской возрастной группы.
- ✓ Назначение off-label повышает риск возникновения НПР (относительный риск 3,44)

# КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ – СПОНСОР - ОБЩЕСТВО

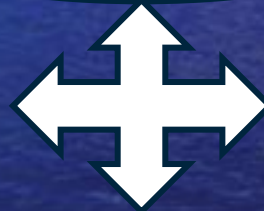
GSK

«...ПОВТОРНОЕ И ПОСТОЯННОЕ МОШЕННИЧЕСТВО...»  
СОКРЫТИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КИ ПАРОКСЕТИНА У ДЕТЕЙ  
(Ген. Прокурор Нью-Йорка Э. Спитцер)



9  
антидепрессантов

ДЕТИ



2298  
ДЕТЕЙ

1952  
РЕБЕНКА

АНТИДЕПРЕССАНТ

СУИЦИД

ПЛАЦЕБО

74

2,5  
МЛН.  
\$

34

А В РОССИИ - ?

# РЕГЛАМЕНТ ЕС ПО РЕГУЛИРОВАНИЮ ЛС В ПЕДИАТРИИ (Regulation EC № 1901/2006 от 26.01.2006 г.)

✓ Создан Педиатрический Комитет при ЕМЕА

✓ ЗАДАЧИ:

- разработка критериев дизайна КИ ЛС
- оценка целесообразности проведения КИ в педиатрии
- создание сети клинических центров





# **РЕГЛАМЕНТ ЕС ПО РЕГУЛИРОВАНИЮ ЛС В ПЕДИАТРИИ**

**(Regulation EC № 1901/2006 от 26.01.2006 г.)**

**Представление эксклюзивности  
компании инновационного ЛС от 6 мес.  
до 2-х лет**

**В случае проведения КИ в  
педиатрии дженерика также возможно  
предоставление эксклюзивности**



# Выбор исследуемой популяции Женщины

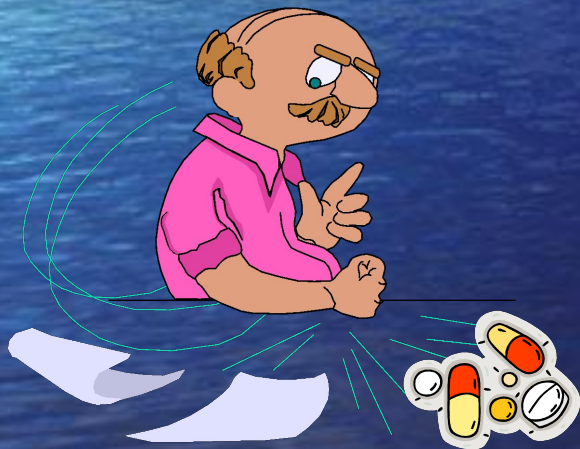
- Женщины составляют около 51% от общей популяции, причем 54% находятся в детородном возрасте
- Биодоступность мидозалама, бета-блокаторов и верапамила при приеме внутрь достоверно выше у женщин
- Половые различия в активности CYP2D6  
*Drug safety, 2004; 27(8): 535-554*



Гендерные различия



# **ПРОБЛЕМА СБОРА И НАУЧНОГО АНАЛИЗА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ**



**В США ЕЖЕГОДНО УМИРАЮТ  
ОКОЛО 100 ТЫС. ЧЕЛОВЕК И  
БОЛЕЕ 2 МЛН.  
ГОСПИТАЛИЗИРУЮТСЯ ПО  
ПОВОДУ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ  
ЯВЛЕНИЙ (НЯ) ОТ ПРИЕМА ЛС**

**(N.Engl.J.Med., 2003, v.348)**

# ИЗВЕЩЕНИЯ О НЯ и НЛР





# Постмаркетинговая эффективность

- **115 случаев изменения рекомендуемой суточной дозы, в 60% отмечалось снижение суточной дозы**
- **У 79% препаратов происходит снижение дозы в течение первых пяти лет нахождения их на рынке**



*Drug safety, 2004; 27(8): 535-554*

# Преимущества

IV ФАЗА

# фармакоэпидемиологических исследований

- возможность получать информацию у пациентов, не участвующих в клинических исследованиях
- оценка влияния сопутствующей терапии и заболеваний
- сравнение в другими лекарственными средствами, применяемым по тем же показаниям





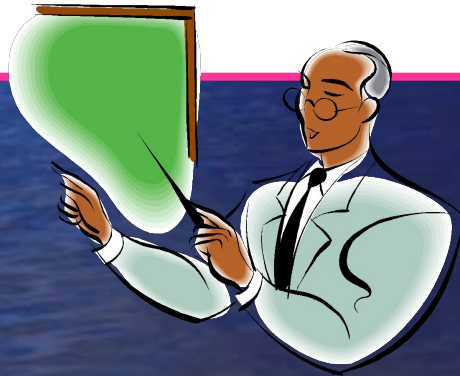
## **ПРОБЛЕМА ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ ЗНАНИЙ В СИСТЕМЕ НЕПРЕРЫВНОГО ОБУЧЕНИЯ**



# Принципы GCP

- Все привлекаемые к проведению исследования лица должны иметь соответствующие образование, подготовку и опыт для выполнения возложенных на них задач.

Ourijn





**ФЗ «О лекарственных средствах»  
ст. 39 «Клинические исследования ЛС»**

- **Руководитель КИ – врач со стажем работы по КИ ЛС не менее 2-х лет**
- **Нарушение правил клинической практики, а также фальсификация результатов ведут к ответственности**

**(В России – более 700 учреждений здравоохранения хотят участвовать в КИ ЛС):**

- нет Положения об аккредитации**
- нет аккредитации**

# ПРОБЛЕМА ИНФОРМИРОВАННОСТИ СПЕЦИАЛИСТОВ

Сейчас в мире издается 40 000 биомедицинских журналов, ежегодно в них публикуется около двух миллионов статей.

База данных FDA содержит список из 123 856 маркируемых на территории США препаратов рецептурной группы (на рынке дополнительно 300 000 безрецептурных препаратов)



# Мотивация исследователей

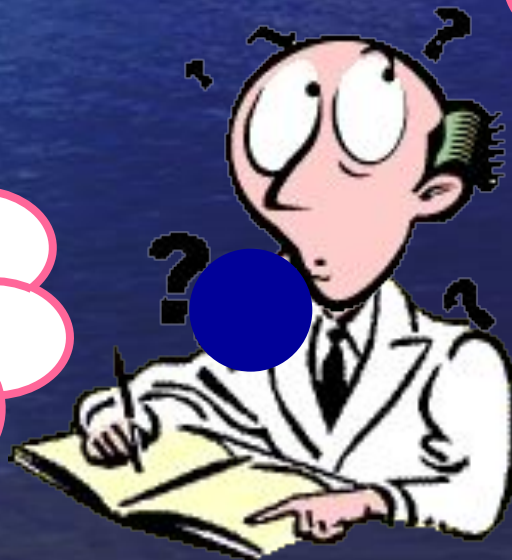
**ФИНАНСОВАЯ  
ЗАИНТЕРЕСОВАННОСТЬ**

**НАУЧНЫЙ  
ИНТЕРЕС**

**Интеграция в  
общемировой  
процесс КИ**

**Возможность  
использования  
современных  
методов  
лечения**

**Участие в  
формировании  
института  
доказательной  
медицины**



# НАРУШЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ





# МОШЕННИЧЕСТВА В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

- Комиссия Конгресса США – более 700 случаев;
- The British General Medical Council – около 30 случаев;
- Committee on Publication Ethics (только в 1997-2000 гг) – более 100 случаев;
- Всего около 1% всех профессиональных публикаций!

*Richard Smith, BMJ Editor, September 2001*

Специалисты американского фонда Health-Partners: до 30 процентов ученых сознательно искажают результаты исследований терапевтических свойств лекарств. Естественно, в лучшую сторону.

**С 1980 по 2000 г на тему нарушений в проведении клинических исследований было опубликовано более 3000 статей, редакционных заметок в медицинских журналах и всего около 100 отчетов о реальных случаях мошенничества.**

*Steneck N. University of Michigan ORI Consultant. May 25, 2000*





**Dr. Robert Fiddes –  
гений фальсификации.  
Участвовал в 170  
исследованиях,  
которые принесли ему  
несколько  
миллионов долларов.**



*KURT EICHENWALD and GINA KOLATA.  
A Doctor's Drug Studies Turn Into Fraud.  
New York Times, May 17, 1999.*



# DR. ROBERT FIDDES:

- **Банк нормальных анализов крови и мочи, соответствующих критерием включения.**
- **Закупка культур микроорганизмов, соответствующих критериям включения.**
- **Со-исследователи получали подробные инструкции о том, как нарушать правила включения больных.**
- **Со-исследователи включали в исследования самих себя и членов своих семей.**



**ИТОГ: штраф \$800 тыс.,  
15 месяцев заключения  
высылка из страны**



**По данным FDA, представители Sanofi-Aventis знали, что врач-терапевт из штата Алабама Мэри Энн Кемпбелл (Maria Anne Campbell) включила в испытания несуществующих пациентов и сфабриковала результаты исследований.**



**Впоследствии доктор Кемпбелл была признана судом виновной в совершении преступления и приговорена к 57 месяцам тюрьмы.**

**Представители FDA считают также, что в ходе испытаний Ketek (телитромицин) допускались и другие нарушения, вследствие чего испытаниям 1800 пациентов нельзя доверять (2006 г.).**

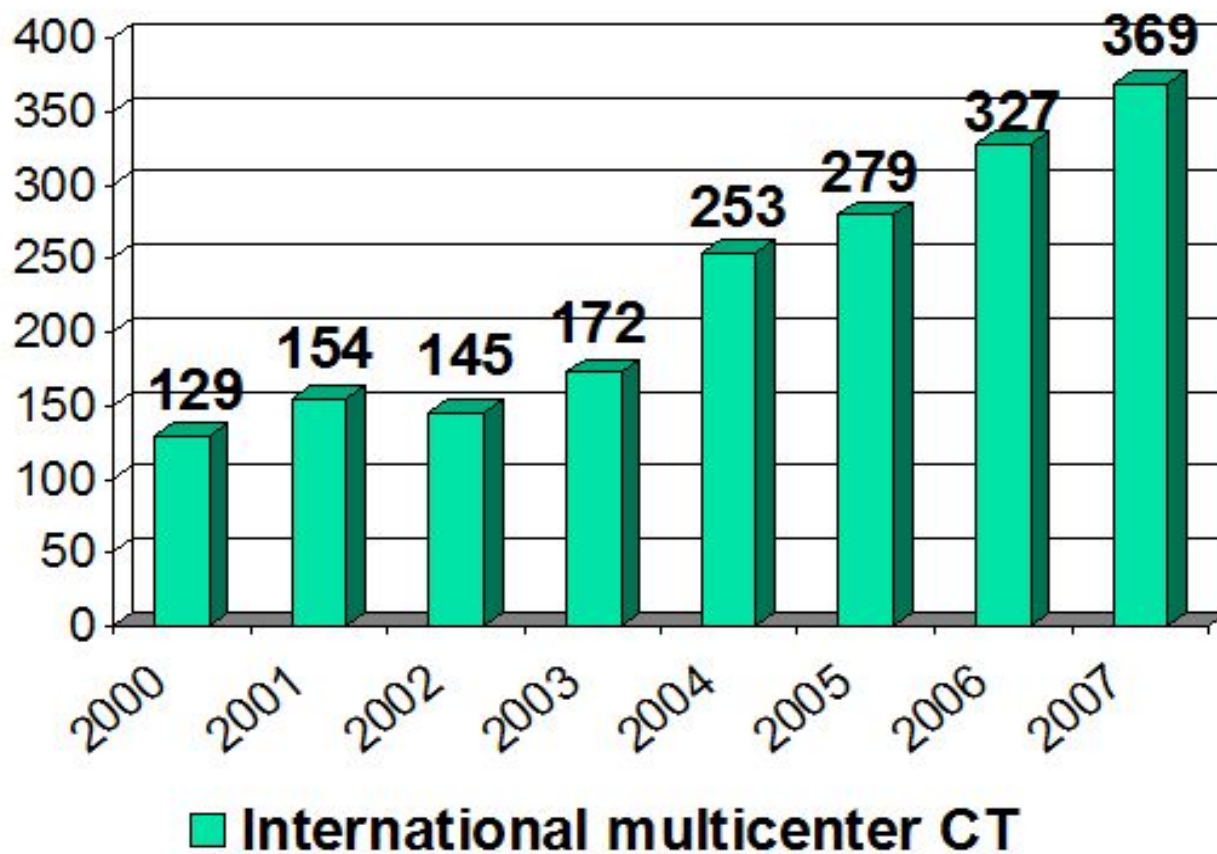
# How You can help



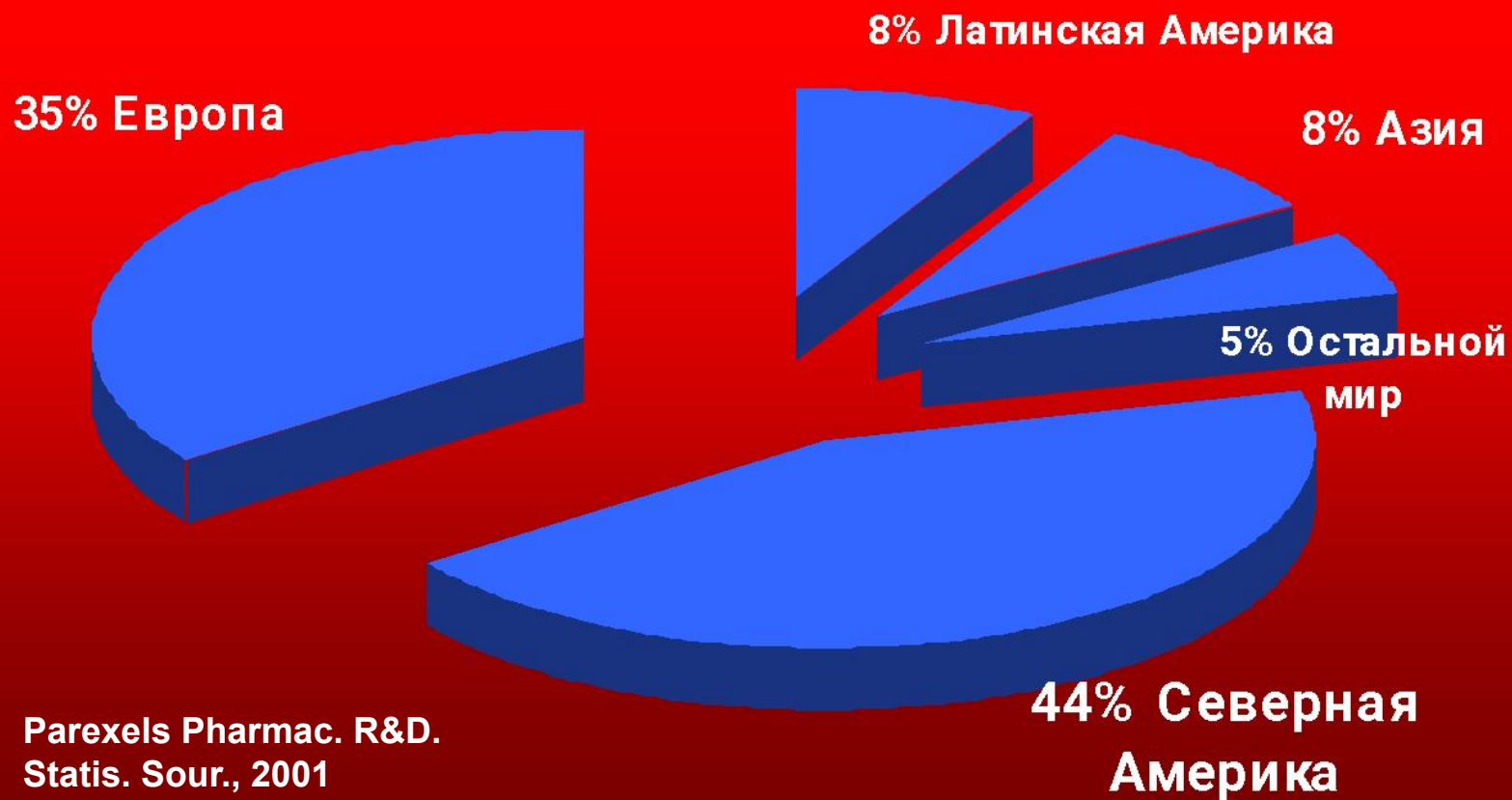
## **FDA Wants You to Recognize and Report Research Misconduct**

Office of Compliance, Division of Bioresearch Monitoring,  
(HFZ-310), Center for Devices and Radiological Health,  
FDA, 2098 Gaither, Room 130, Rockville, Maryland 20850,  
(301) 594-4718, fax (301) 594-4731

# МЕЖДУНАРОДНЫЕ МУЛЬТИЦЕНТРОВЫЕ КИ ЛС В РОССИИ



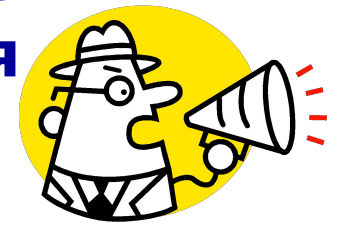
# ПРОГНОЗ ГЕОГРАФИЧЕСКОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КИ ЛС в 2008 г., %





## **ЧТО МОЖЕТ СДЕЛАТЬ МЕДИЦИНСКОЕ СООБЩЕСТВО ?**

- **Ждать политической воли, усовершенствованного законодательства, появления большего количества ресурсов?**
- **Или попытаться улучшить регуляторную деятельность в существующей обстановке и имеющихся ресурсах в целях извлечения максимальной пользы для улучшения здравоохранения?**



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ**







**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ**

