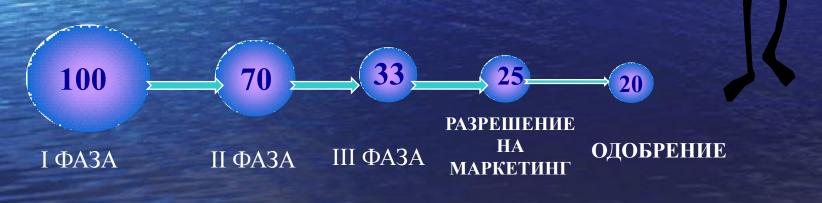
# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: МЕДИЦИНСКОЕ СООБЩЕСТВО И ФАРМИНДУСТРИЯ — ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОТРУДНИЧЕСТВА



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



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 числу 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 EMEA





#### 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»

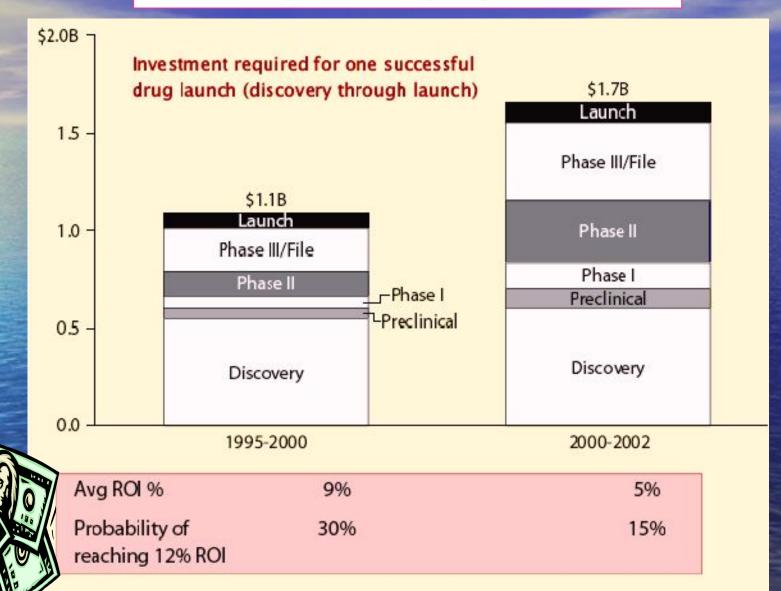
(Заместитель гендиректора ВОЗ Тимоти Эванс)



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



SOURCE: Bain drug economics model, 2003

В США на клинические исследования государство тратит 18% от бюджета на здравоохранения, фармкомпании — 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



### 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: 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

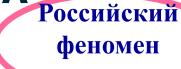
- ГЕРМАНИЯ — 23,7%

- **БОЛГАРИЯ 1,7%**
- ИЗРАИЛЬ 2,1%
- **РОССИЯ ?**

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%



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 брендированных 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 **П**
- 28 ГЕНЕРИКОВ ТЕСТ РАСТВОРЕНИЯ (ХУЖЕ)
- 24 ПРЕПАРАТА ПРЕВЫШЕНИЕ (ДО 10 раз) ПОСТОРОННИХ ПРИМЕСЕЙ

#### КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ЭНАЛАПРИЛА (целевой уровень АД)

АД **12 MГ/СУТ** БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ **РЕНИТЕК** KBUBAJIEHTH **15 M**Г/**С**УТ ЭНАП ЭДНИТ 15,6 MГ/CYT 20,6 MF/CYT **ИНВОРИЛ** 36,6 MГ/СУТ **ЭНАМ** 

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 GCP** 

РОССИЙСКОЕ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО

ЗАЯВИТЕЛЬНЫ Й ХАРАКТЕР РАЗРЕШИТЕЛЬН ЫЙ ХАРАКТЕР

ГАРМОНИЗАЦИЯ

АДМИНИСТРАТИВНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

#### ПРОЦЕСС ГАРМОНИЗАЦИИ

Технический регламент «О ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ»

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ GCP 2006 г.



#### ОГРАНИЧЕНИЕ ПРЕДРЕГИСТРАЦИОННЫХ КИ ЛС

#### Отзыв препарата



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

30 September, 2004.

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.

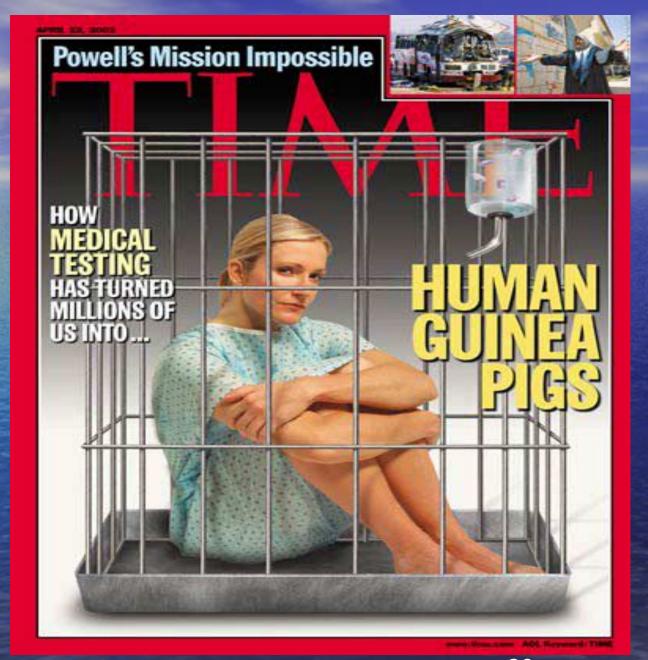


пашиента

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

!!! АСТЕМИЗОЛ, ФЕН-ФЕН, ТЕРФЕНАДИН







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).

✓ Назначение off-label повышает риск возникновения НПР (относительный риск 3,44)

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ – СПОНСОР - ОБЩЕСТВО



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









34

АВРОССИИ -?

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

- 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, бетаблокаторов и верапамила при приеме внутрь достоверно выше у женщин
- Половые различия Drug safety, 2004; 27(8): 535-554







## 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 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

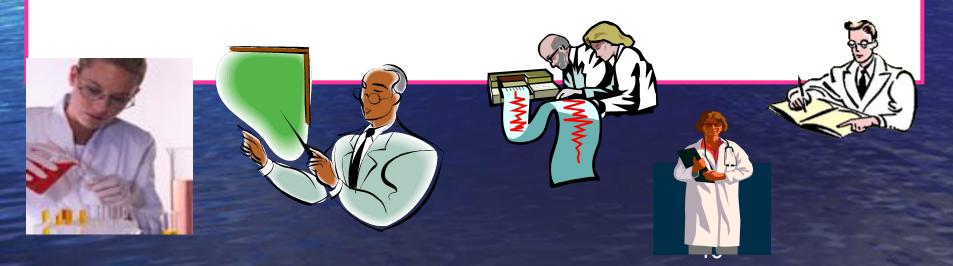


# ПРОБЛЕМА ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ ЗНАНИЙ В СИСТЕМЕ НЕПРЕРЫВНОГО ОБУЧЕНИЯ



### Принципы GCP

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



# 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 содержит список из 123 856 маркетируемых 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 формирований формирований формирований формиры формиры



# 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



46



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.).

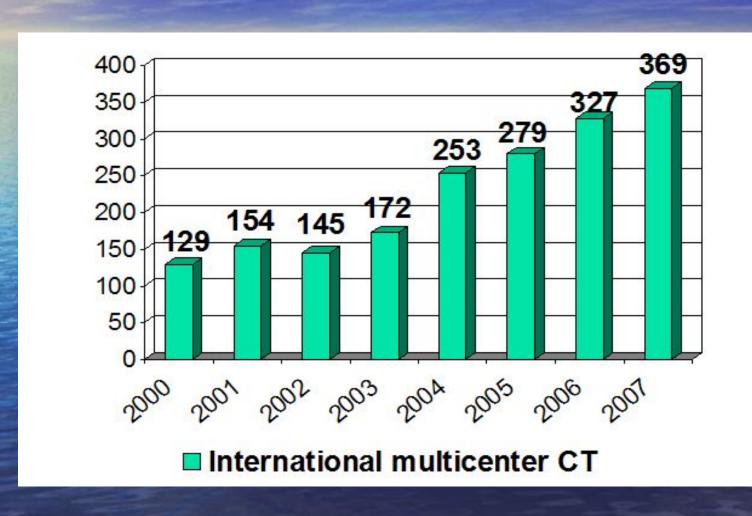
#### How You can help



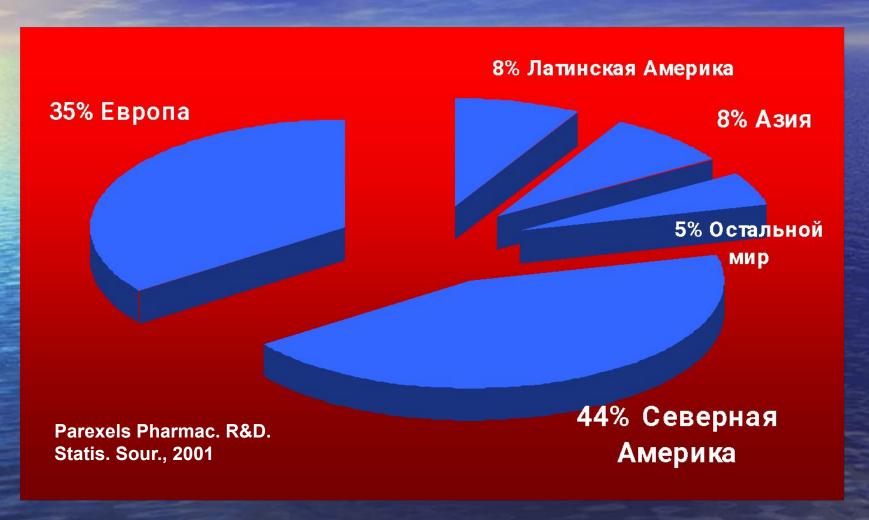
# FDA Wants You to Recognize and Report Research Misconduct

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?



