

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

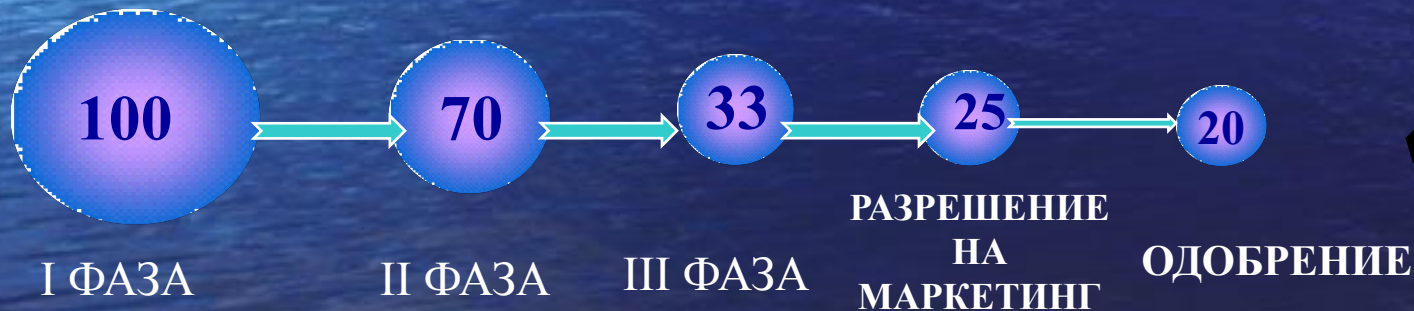


**АКАДЕМИК РАМН Т.Б.ДМИТРИЕВА
ПРОФЕССОР А.П.ДРОЖЖИН**

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

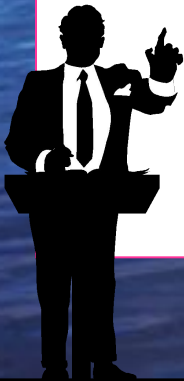
ИНИЦИАТИВА ВОЗ



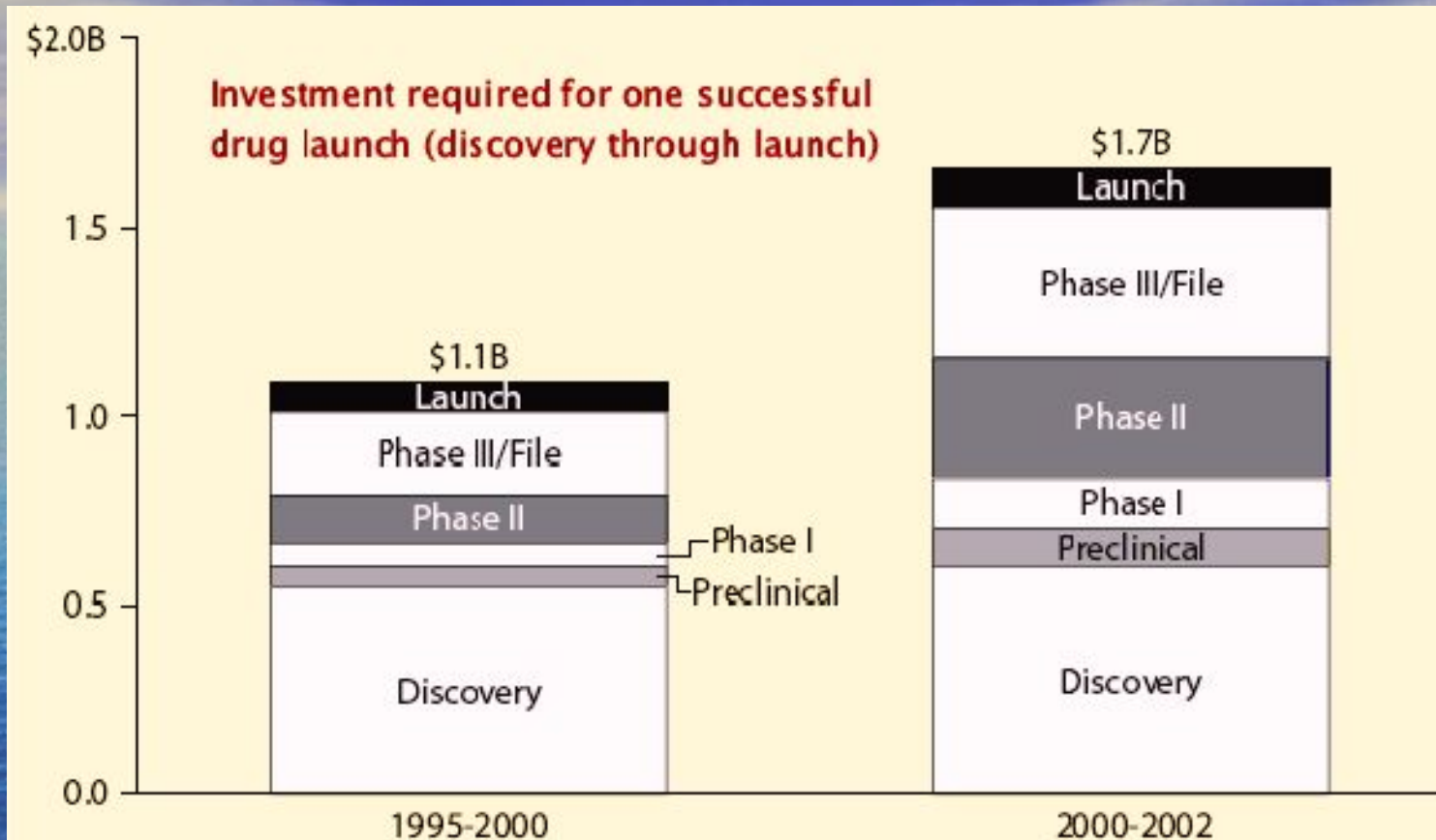
« Регистрация всех клинических испытаний и полное раскрытие ключевых элементов информации при регистрации имеют фундаментальное значение для обеспечения прозрачности медицинских исследований и выполнения этических обязательств перед пациентами и участниками исследований»

(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.**

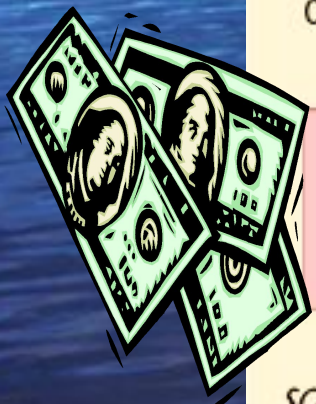


Финансирование разработки ЛС



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

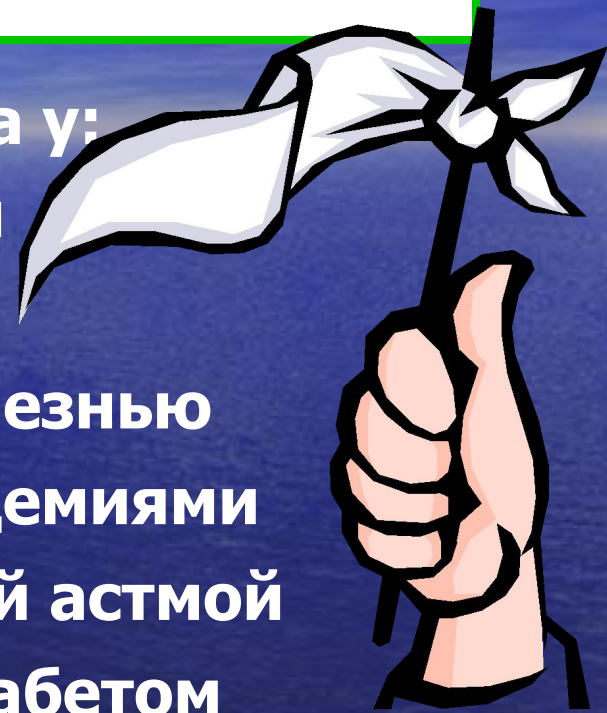


Проблемы современной фармакотерапии: недостаточная эффективность



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



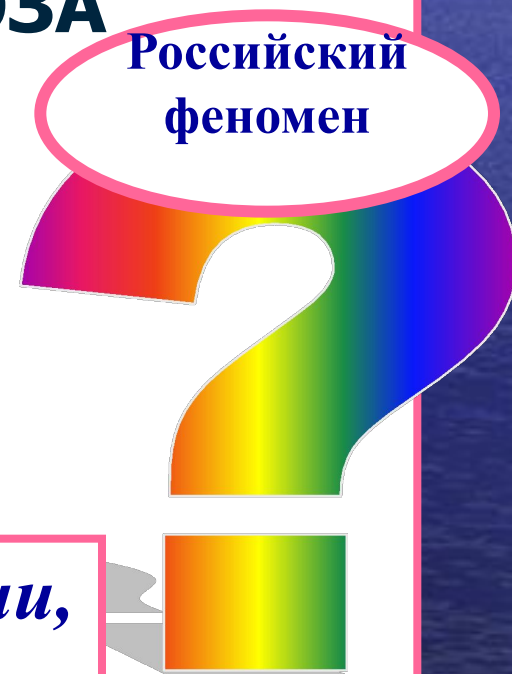
ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛС

(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



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

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.



29 КИ – 25273

пациента

APRIL 23, 2005

Powell's Mission Impossible



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



**HUMAN
GUINEA
PIGS**

www.fox.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

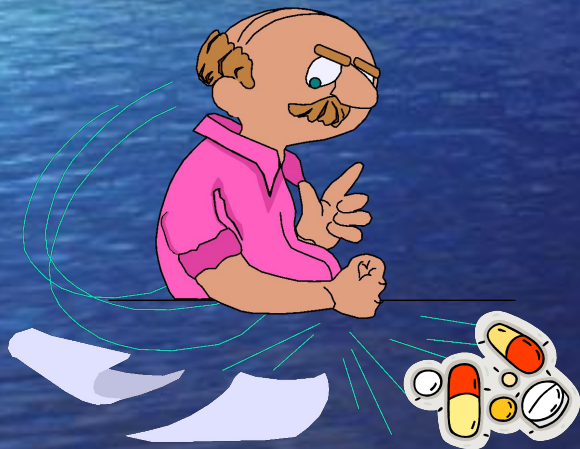
- Женщины составляют около 51% от общей популяции, причем 54% находятся в детородном возрасте
- Биодоступность мидозалама, бета-блокаторов и верапамила при приеме внутрь достоверно выше у женщин
- Половые различия в активности CYP2D6
Drug safety, 2004; 27(8): 535-554



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





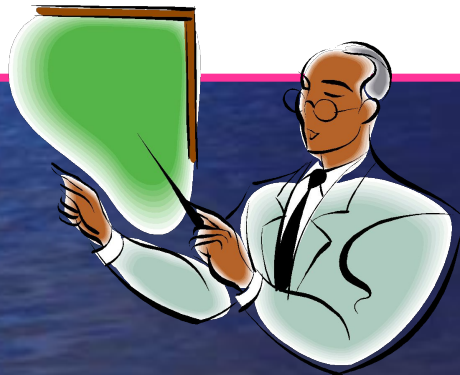
ПРОБЛЕМА ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ ЗНАНИЙ В СИСТЕМЕ НЕПРЕРЫВНОГО ОБУЧЕНИЯ



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

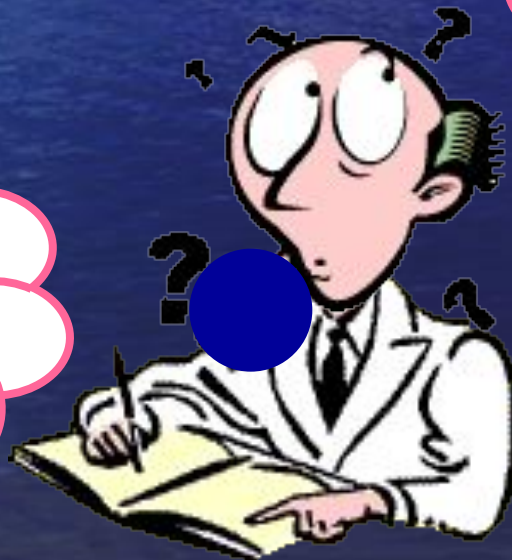
**ФИНАНСОВАЯ
ЗАИНТЕРЕСОВАННОСТЬ**

**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.).

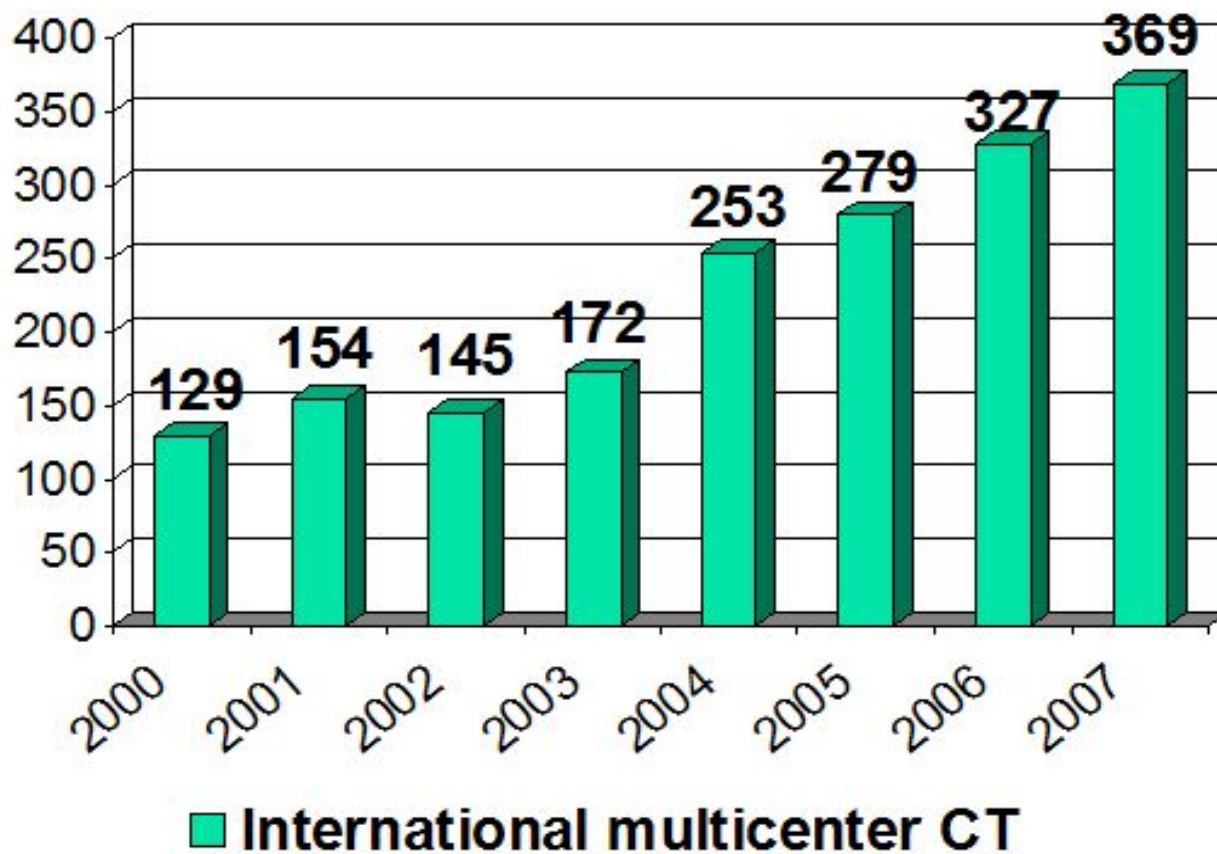
How You can help



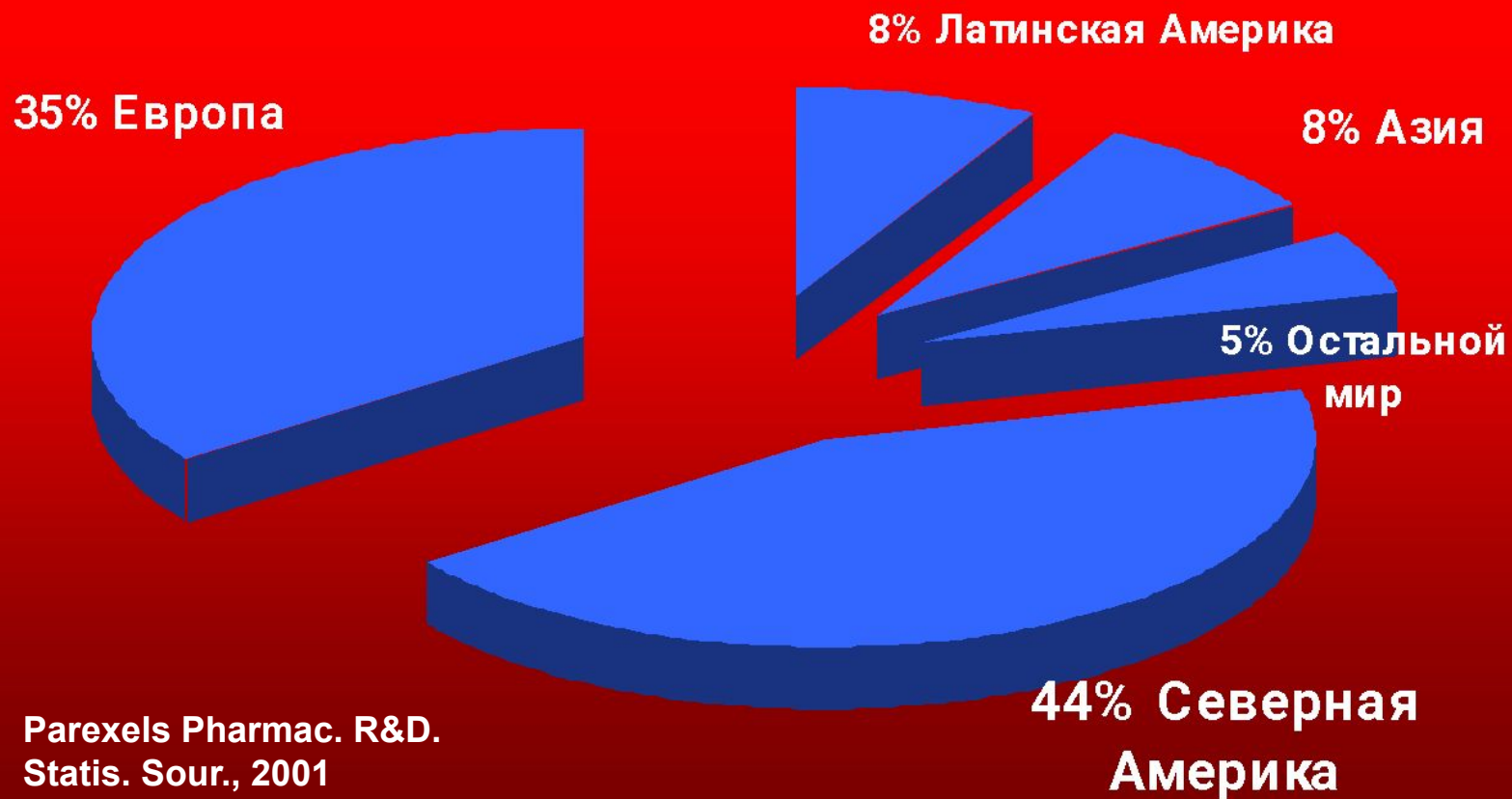
FDA Wants You to Recognize and Report Research Misconduct

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

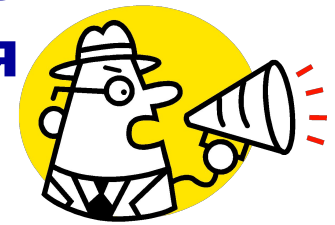


ПРОГНОЗ ГЕОГРАФИЧЕСКОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КИ ЛС в 2008 г., %



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

