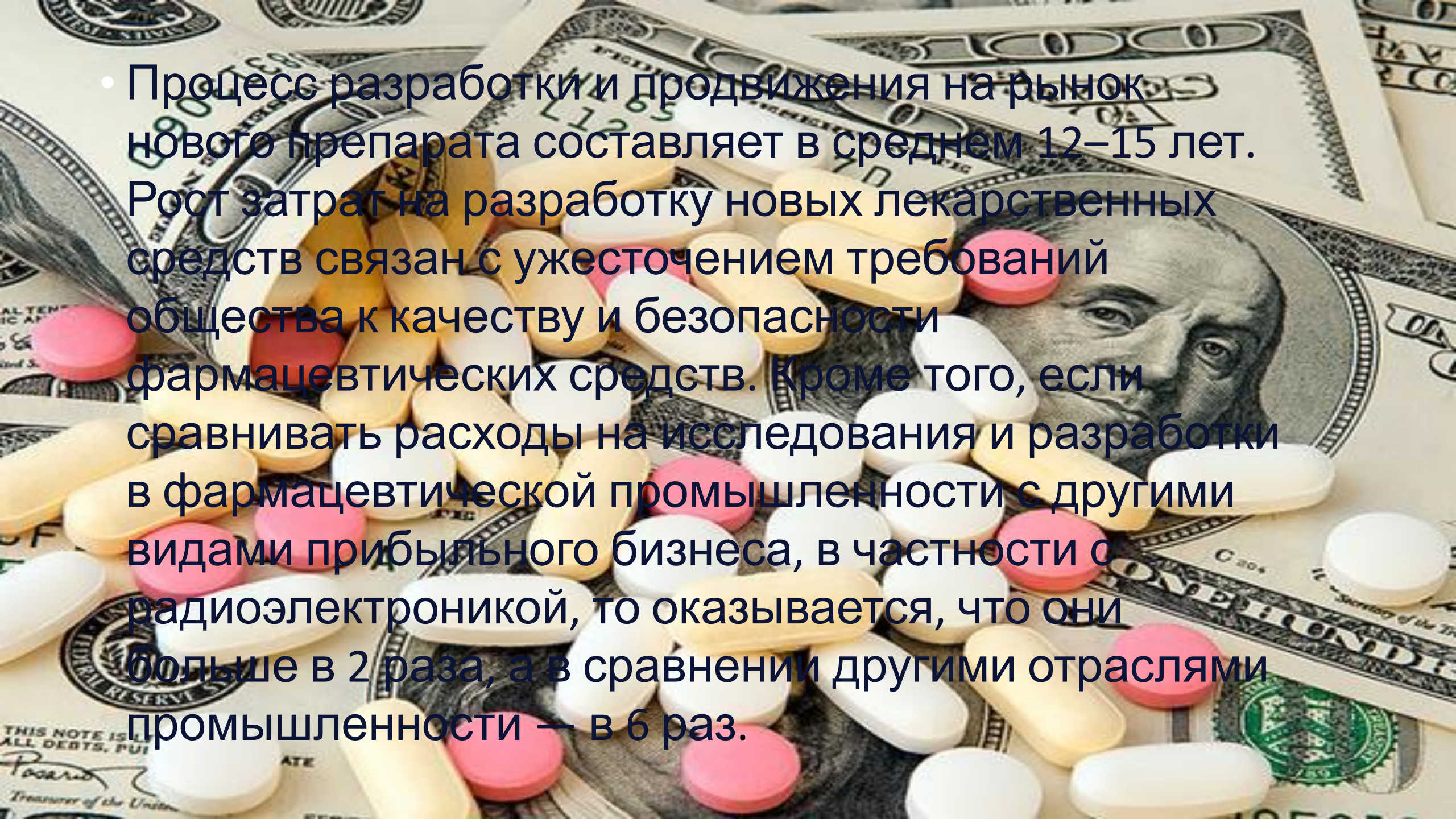
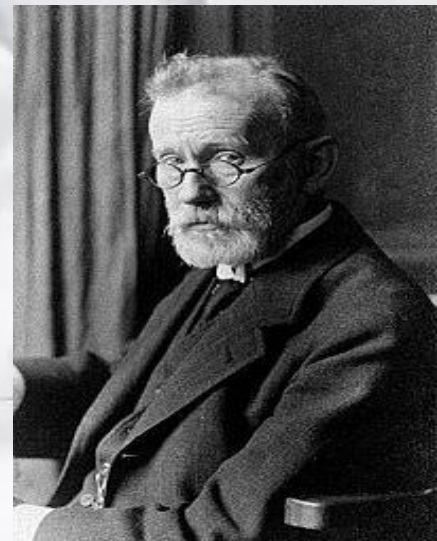




**ЛЕКАРСТВ
ЕННЫХ
СРЕДСТВ**

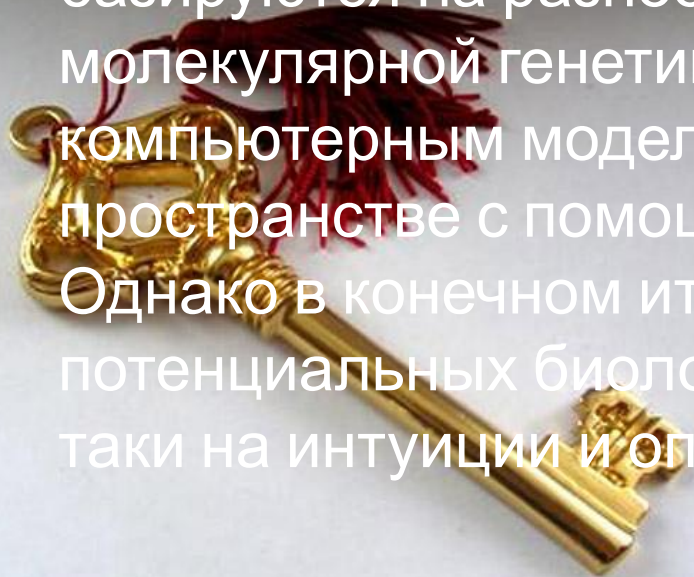
- 
- Процесс разработки и продвижения на рынок нового препарата составляет в среднем 12–15 лет. Рост затрат на разработку новых лекарственных средств связан с ужесточением требований общества к качеству и безопасности фармацевтических средств. Кроме того, если сравнивать расходы на исследования и разработки в фармацевтической промышленности с другими видами прибыльного бизнеса, в частности с радиоэлектроникой, то оказывается, что они больше в 2 раза, а в сравнении другими отраслями промышленности — в 6 раз.

В недалеком прошлом основным методом изыскания новых лекарственных средств был элементарный эмпирический скрининг уже имеющихся или вновь синтезированных химических соединений. Естественно, «чистого» эмпирического скрининга в природе быть не может, так как любое исследование в конечном итоге базируется на ранее накопленном фактическом, экспериментальном и клиническом материале. Ярким историческим примером такого скрининга является поиск противосифилитических средств, проведенный П. Эрлихом среди 10 тысяч соединений мышьяка и закончившийся созданием препарата сальварсан.



Современные высокотехнологические подходы подразумевают использование HTS–метода (High Through-put Screening), т.е. метода эмпирического конструирования нового высокоэффективного лекарственного соединения. На первом этапе с помощью высокоскоростной компьютерной технологии сотни тысяч веществ проверяются на активность относительно исследуемой молекулы (чаще всего под этим подразумевается молекулярная структура рецептора).

На втором этапе происходит непосредственное моделирование структурной активности с помощью специальных программ типа QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship). Конечный итог этого процесса — создание вещества, обладающего высочайшим уровнем активности при минимальных побочных эффектах и материальных затратах. Моделирование может протекать по двум направлениям. Первое — конструирование идеального «ключа» (т.е. медиатора), подходящего под естественный природный «замок» (т.е. рецептор). Второе — конструирование «замка» под имеющийся естественный «ключ». Научные подходы, применяющиеся для этих целей, базируются на разнообразных технологиях, начиная с методов молекулярной генетики и заканчивая непосредственным компьютерным моделированием активной молекулы в трехмерном пространстве с помощью программ типа CAD (Computer Assisted Design). Однако в конечном итоге процесс конструирования и синтеза потенциальных биологически активных веществ основывается все-таки на интуиции и опыте исследователя.



Как только перспективное химическое соединение синтезировано, а его структура и свойства установлены, приступают к **доклиническому этапу** испытаний на животных. Он включает описание процесса химического синтеза (приводятся данные о структуре и чистоте препарата), экспериментальную фармакологию (т.е. фармакодинамику), изучение фармакокинетики, метаболизма и токсичности.

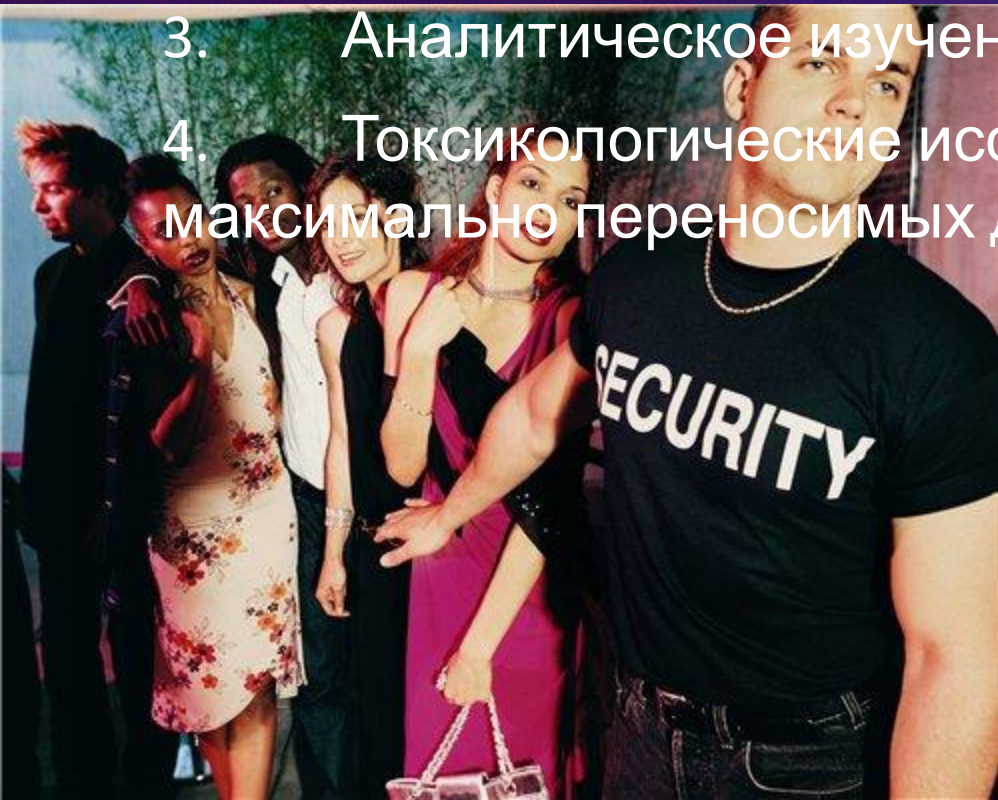




Для **фармакодинамики** — это исследование специфической фармакологической активности препарата и его метаболитов (включая определение скорости, продолжительности, обратимости и дозозависимости эффектов на модельных опытах *in vivo*, лиганд-рецепторные взаимодействия, влияние на основные физиологические системы: нервную, костно-мышечную, мочеполовую и сердечно-сосудистую); для **фармакокинетики и метаболизма** — это изучение всасывания, распределения, связывания с белками, биотрансформации и выведения (включая расчеты констант скорости элиминации (K_{el}), абсорбции (K_a), экскреции (K_{ex}), клиренса препарата, площади под кривой концентрация–время и т.д.); для **токсикологии** — это определение острой и хронической токсичности (не менее чем на двух видах экспериментальных животных), канцерогенности, мутагенности, тератогенности.

Доклинические исследования (I этап) *(Отбор перспективных субстанций)*

1. Оценка патентных возможностей и подача заявления на получение патента.
2. Основной фармакологический и биохимический скрининг.
3. Аналитическое изучение активной субстанции.
4. Токсикологические исследования с целью определения максимально переносимых доз.



Доклинические исследования (II этап) *(Фармакодинамика/кинетика у животных)*

1. Детальные фармакологические исследования (основное действие, нежелательные реакции, длительность действия).
2. Фармакокинетика (всасывание, распределение, метаболизм, выведение).



Доклинические исследования (III этап) (Оценка безопасности)

1. Острая токсичность (однократное введение двум видам животных).
2. Хроническая токсичность (многократное введение двум видам животных).
3. Исследование токсичности по действию на репродуктивную систему (фертильность, тератогенность, пери- и постнатальная ТОКСИЧНОСТЬ).

4. Исследование мутагенности.
5. Воздействие на иммунную систему.
6. Кожно-аллергические реакции.



доклинические исследования (IV Этап) (Ганния техническая разработка)

1. Синтез в условиях производства.
2. Разработка аналитических методов для определения препарата, продуктов распада и возможного загрязнения.
3. Синтез препарата, меченного радиоактивными изотопами для фармакокинетического анализа.
4. Исследование стабильности.
5. Производство лекарственных форм для клинических исследований.



Прежде чем разработчик получит разрешение на проведение клинических испытаний, он должен представить в разрешительные органы заявку, содержащую следующую информацию:

- 1) данные о химическом составе лекарственного препарата;
- 2) отчет о результатах доклинических исследований;
- 3) процедуры получения вещества и контроль качества на производстве;
- 4) любую другую имеющуюся информацию (в том числе клинические данные из других стран, если таковые имеются);
- 5) описание программы (протокола) предлагаемых клинических исследований.

Доклинические исследования

```
graph TD; A[Доклинические исследования] --> B[Получение разрешения регулирующих организаций на проведение клинических испытаний  
1. Подготовка досье, обобщение всех данных и протоколов клинических исследований  
2. Подготовка данных для этических комитетов перед проведением клинических испытаний]; B --> C[Клинические испытания]
```

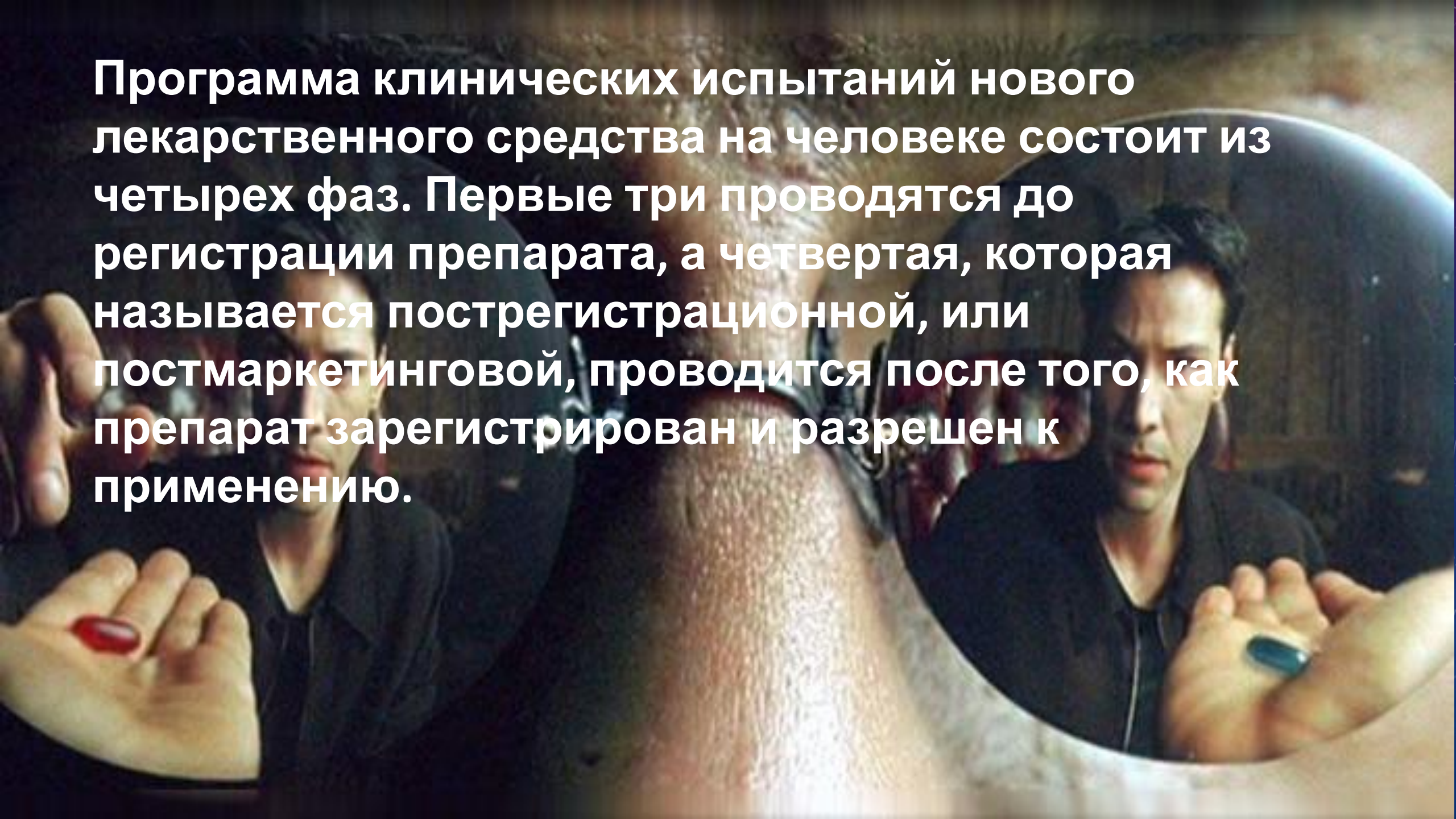
Получение разрешения регулирующих организаций на проведение клинических испытаний

1. Подготовка досье, обобщение всех данных и протоколов клинических исследований

2. Подготовка данных для этических комитетов перед проведением клинических испытаний

Клинические испытания

Программа клинических испытаний нового лекарственного средства на человеке состоит из четырех фаз. Первые три проводятся до регистрации препарата, а четвертая, которая называется пострегистрационной, или постмаркетинговой, проводится после того, как препарат зарегистрирован и разрешен к применению.



НЕСКОЛЬКО ТЕРМИНОВ

- **Рандомизацией** называется способ назначения испытуемых в группы методом случайной выборки (желательно с использованием компьютерных кодов на основании последовательности случайных чисел), тогда как **стратификация** – это процесс, который гарантирует равномерное распределение испытуемых по группам с учетом факторов, существенно влияющих на исход заболевания (возраст, избыточный вес, анамнез и т.д.).
- **Слепое исследование** предполагает, что испытуемый не знает о методе лечения. При **двойном слепом методе** о проводимом лечении не знает и исследователь, но знает монитор. Существует и так называемый метод «тройного ослепления», когда о методе лечения не знает и монитор, но знает только спонсор. Немалое влияние на качество проведения исследования оказывает **комплаентность**, т.е. строгость следования режиму испытания со стороны испытуемых.



- **1-я фаза клинических испытаний.** Часто эта фаза называется также медико-биологической, или клинико-фармакологической, что более адекватно отражает ее цели и задачи: установить переносимость и фармакокинетические характеристики препарата на человеке. Как правило, в 1-й фазе клинических испытаний (КИ) принимают участие здоровые добровольцы в количестве от 80 до 100 человек (в наших условиях обычно 10–15 молодых здоровых мужчин). Исключение составляют испытания противоопухолевых препаратов и средств борьбы со СПИДом из-за их высокой токсичности (в данных случаях испытания сразу же проводятся на больных этими заболеваниями). Следует отметить, что на 1-й фазе КИ отсеивается в среднем около 1/3 веществ-кандидатов. Фактически 1-я фаза КИ должна ответить на главный вопрос: стоит ли продолжать работу над новым препаратом, и если да, то каковы будут предпочтительные терапевтические дозы и способы введения?

- **2-я фаза клинических испытаний** — первый опыт применения нового препарата для лечения конкретной патологии. Часто эту фазу называют пилотными, или пристрелочными, исследованиями, так как полученные в ходе этих испытаний результаты позволяют обеспечить планирование более дорогих и обширных исследований. Во 2-ю фазу включаются как мужчины, так и женщины в количестве от 200 до 600 человек (в том числе женщины детородного возраста, если они предохраняются от беременности и проведены контрольные тесты на беременность). Условно эту фазу подразделяют на 2а и 2б. На первом этапе фазы решается задача определения уровня безопасности препарата на отобранных группах пациентов с конкретным заболеванием или синдромом, который необходимо лечить, тогда как на втором этапе выбирается оптимальный уровень дозы препарата для последующей, 3-й фазы. Естественно, что испытания 2-й фазы являются контролируруемыми и подразумевают наличие контрольной группы, которая не должна существенно отличаться от опытной (основной) ни по полу, ни по возрасту, ни по исходному фоновому лечению. Следует подчеркнуть, что фоновое лечение (если это возможно) должно быть прекращено за 2–4 недели до начала испытания. Кроме того, группы должны формироваться с использованием рандомизации, т.е. способом случайного распределения с применением таблиц случайных чисел.

- **3-я фаза клинических испытаний** – это клинические исследования безопасности и эффективности препарата в условиях, приближенных к тем, в которых он будет использоваться в случае его разрешения к медицинскому применению. То есть в ходе 3-й фазы изучают значимые взаимодействия между исследуемым препаратом и другими лекарственными средствами, а также влияние возраста, пола, сопутствующих заболеваний и т.д. Как правило, это слепые плацебо-контролируемые исследования, в процессе которых проводят сравнение курсов лечения со стандартными препаратами. Естественно, в данной фазе КИ принимает участие большое количество пациентов (до 10 тыс. чел.), что позволяет уточнить особенности действия препарата и определить относительно редко встречающиеся побочные реакции при длительном его применении. При проведении 3-й фазы КИ анализируются также фармакоэкономические показатели, используемые в дальнейшем для оценки уровня качества жизни пациентов и их обеспеченности медицинской помощью. Информация, полученная в результате исследований 3-й фазы, является основополагающей для принятия решения о регистрации лекарства и возможности его медицинского применения.

- **4-я фаза клинических испытаний** – это так называемые постмаркетинговые, или пострегистрационные, исследования, проводимые после получения разрешения регуляторных органов на медицинское применение препарата. Как правило, КИ идут по двум основным направлениям. Первое — усовершенствование схем дозирования, сроков лечения, изучение взаимодействия с пищей и другими лекарствами, оценка эффективности в различных возрастных группах, сбор дополнительных данных, касающихся экономических показателей, изучение отдаленных эффектов (в первую очередь влияющих на снижение или повышение уровня смертности пациентов, получающих данный препарат). Второе — изучение новых (не зарегистрированных) показаний для назначения препарата, методов его применения и клинических эффектов при комбинации с другими лекарственными средствами. Следует заметить, что второе направление 4-й фазы рассматривается как испытание нового препарата на ранних фазах изучения.

СХЕМАТИЧНО ВСЕ ВЫШЕСКАЗАННОЕ ПРЕДСТАВЛЕ

ФАЗА I	<p>Исследования: Первичные испытания лекарственных средств на людях, обычно здоровых добровольцах</p> <p>Цель: 1. Обеспечить необходимый уровень безопасности лекарственного средства 2. Установить фармакокинетический профиль лекарственного средства</p>
ФАЗА II	<p>Исследования: Испытания на больших группах людей, страдающих определенным заболеванием</p> <p>Цель: 1. Установить эффективность лекарственного средства на пациентах с исследуемым заболеванием или синдромом 2. Оценить краткосрочную безопасность лекарственного средства 3. Определить терапевтическую дозировку</p>
ФАЗА III	<p>Исследования: Крупномасштабные клинические исследования на более крупных группах больных разного возраста, с различной сопут-</p> <p>Цель: Получение данных о безопасности и эффективности лекарственного средства с целью оценки показателя «риск/польза»</p>
ФАЗА IV	<p>Исследования: Постмаркетинговые</p> <p>Цель: 1. Выявление отличий нового лекарственного препарата от других в данной фарм-группе 2. Сравнение его эффективности с аналогами 3. Демонстрация экономичности препарата</p>

Элементы дизайна стандартного клинического исследования представлены следующим образом:

- наличие медицинского вмешательства;
- наличие группы сравнения;
- рандомизация; стратификация; использование маскировки.

Однако, несмотря на наличие в дизайне целого ряда общих моментов, его структура будет различаться в зависимости от целей и фазы клинического испытания.

- 1) **Схема модели исследования в одной группе:** все исследуемые получают одно и то же лечение, однако его результаты сравниваются не с результатами контрольной группы, а с результатами исходного состояния для каждого пациента или с результатами контроля по архивной статистике, т.е. испытуемых не рандомизируют. Следовательно, данная модель может использоваться на 1-й фазе исследований или служить дополнением к другому типу исследований (в частности, для оценки антибиотикотерапии). Таким образом, основным недостатком модели является отсутствие группы контроля.

- 2) **Схема модели исследования в параллельных группах:** испытуемые двух или более групп получают различные курсы лечения или различные дозы лекарственных средств. Естественно, в этом случае проводится рандомизация (чаще со стратификацией). Данный вид модели считается наиболее оптимальным для определения эффективности схем лечения. Следует отметить, что большинство клинических испытаний проводится в параллельных группах. Более того, регулирующие органы отдают предпочтение именно этому типу КИ, поэтому основные исследования 3-й фазы тоже проводят в параллельных группах. Недостатком данного вида испытаний является то, что они требуют большего количества пациентов и, следовательно, больших затрат; длительность проведения исследований по этой схеме значительно увеличивается.

- 3) **Схема перекрестной модели:** испытуемых рандомизируют в группы, в которых проводят одинаковое курсовое лечение, но с различной последовательностью. Как правило, между курсами требуется ликвидационный (отмывочный, washout) период, равный пяти периодам полувыведения, для того чтобы пациенты смогли вернуться к исходным показателям. Обычно «перекрестные модели» используются при изучении фармакокинетики и фармакодинамики, поскольку они более выгодны экономически (требуют меньшего числа пациентов), а также в случаях, когда клинические условия относительно постоянны в течение периода исследования.

ПЕРВОЕ
ИЗ КИТАЯ
NATURE

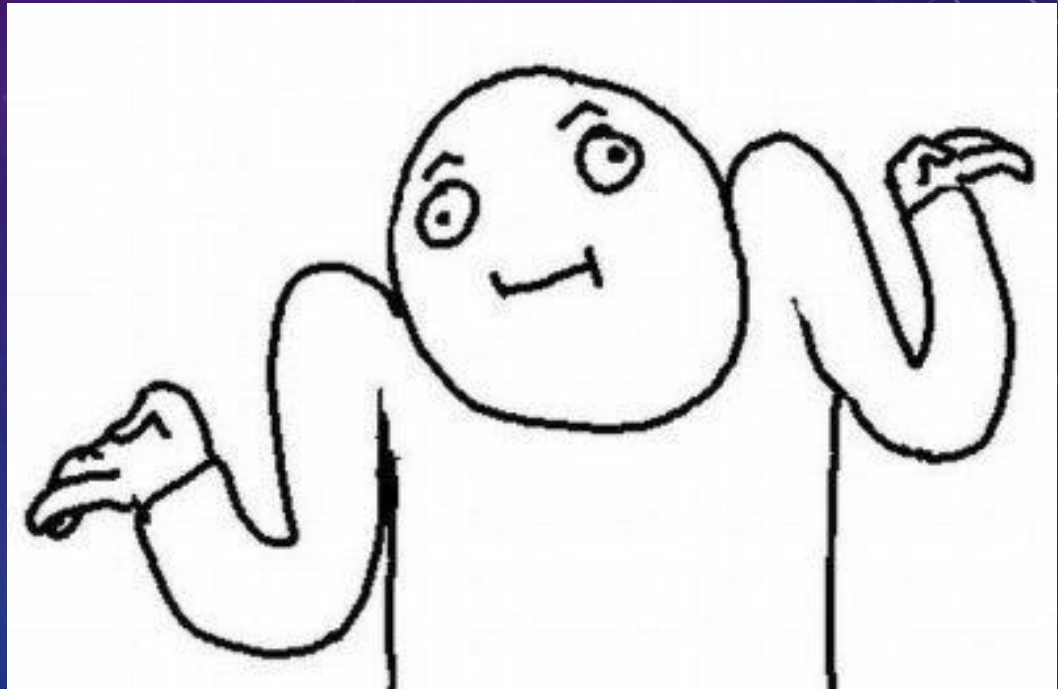
СКОЛЬКО СТОЯТ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ?



СТОИМОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ
ИСПЫТАНИЙ И ВЫВЕДЕНИЯ НОВОГО
ПРЕПАРАТА НА РЫНОК ЯВЛЯЕТСЯ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ ПРОБЛЕМОЙ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ

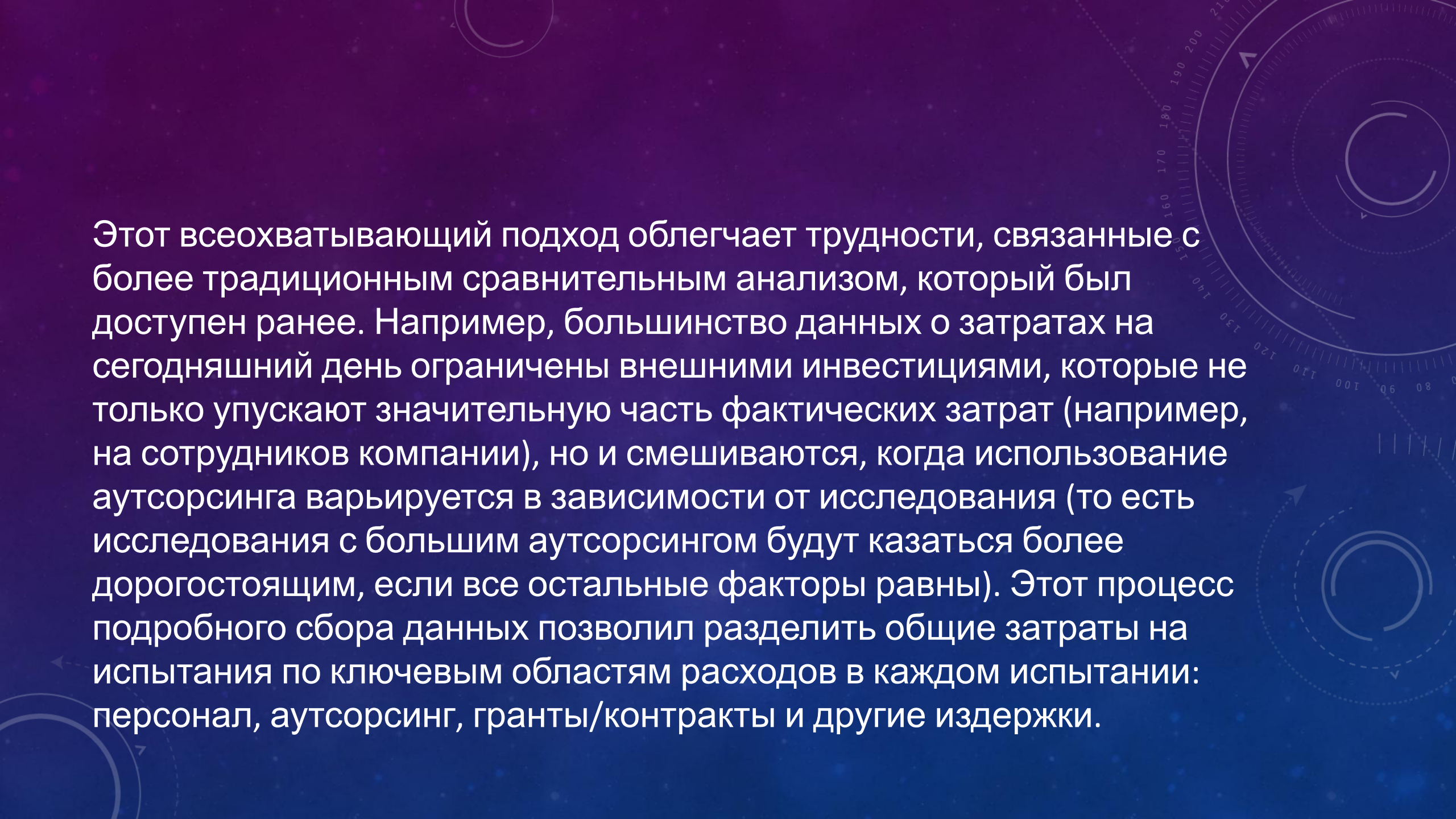


Несмотря на очевидное понимание стоимости разработки препаратов и факторов, ответственных за эту стоимость, существует удивительный разброс в данных, сколько на самом деле стоят клинические испытания. В отсутствие эталонных показателей компаниям сложно определить проблемные моменты в своей работе, чтобы затем найти путь их улучшить. Кроме того, дефицит информации усложняет прогнозирование и планирование бюджета, особенно когда компании ступают на новый путь развития или начинают проводить испытания препаратов в области, где они пока имеют недостаточно опыта.

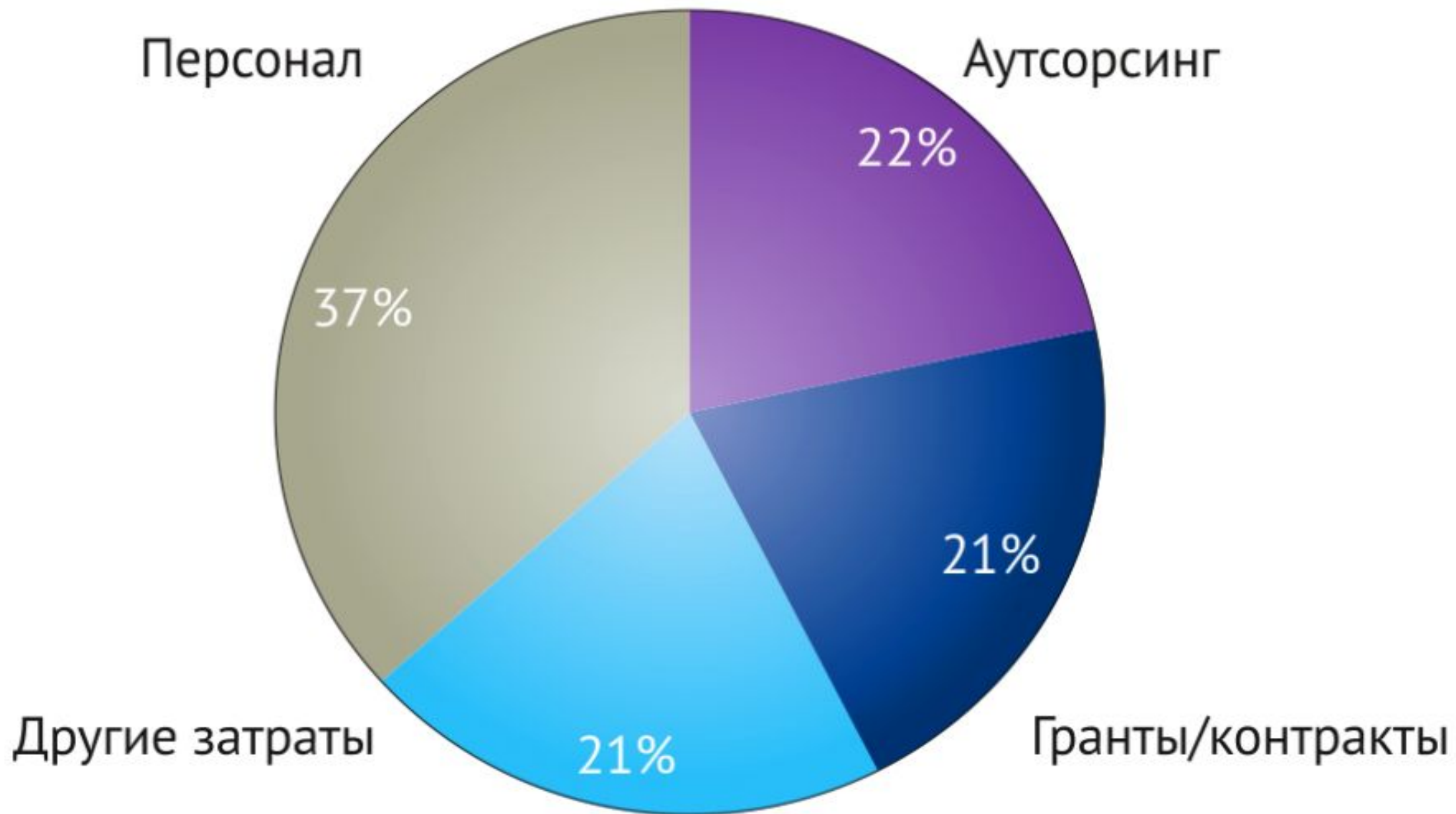


АНАЛИЗ

Данные об 726 интервенционных исследованиях, проведенных в период с 2010 по 2015, были непосредственно получены от 7 крупных компаний. Был использован стандартизованный подход для определения стоимости (включая расходы на сотрудников, аутсорсинг и другие издержки) индивидуальных клинических испытаний с использованием систем учета времени и данных о непосредственно выделенном бюджете.



Этот всеохватывающий подход облегчает трудности, связанные с более традиционным сравнительным анализом, который был доступен ранее. Например, большинство данных о затратах на сегодняшний день ограничены внешними инвестициями, которые не только упускают значительную часть фактических затрат (например, на сотрудников компании), но и смешиваются, когда использование аутсорсинга варьируется в зависимости от исследования (то есть исследования с большим аутсорсингом будут казаться более дорогостоящим, если все остальные факторы равны). Этот процесс подробного сбора данных позволил разделить общие затраты на испытания по ключевым областям расходов в каждом испытании: персонал, аутсорсинг, гранты/контракты и другие издержки.



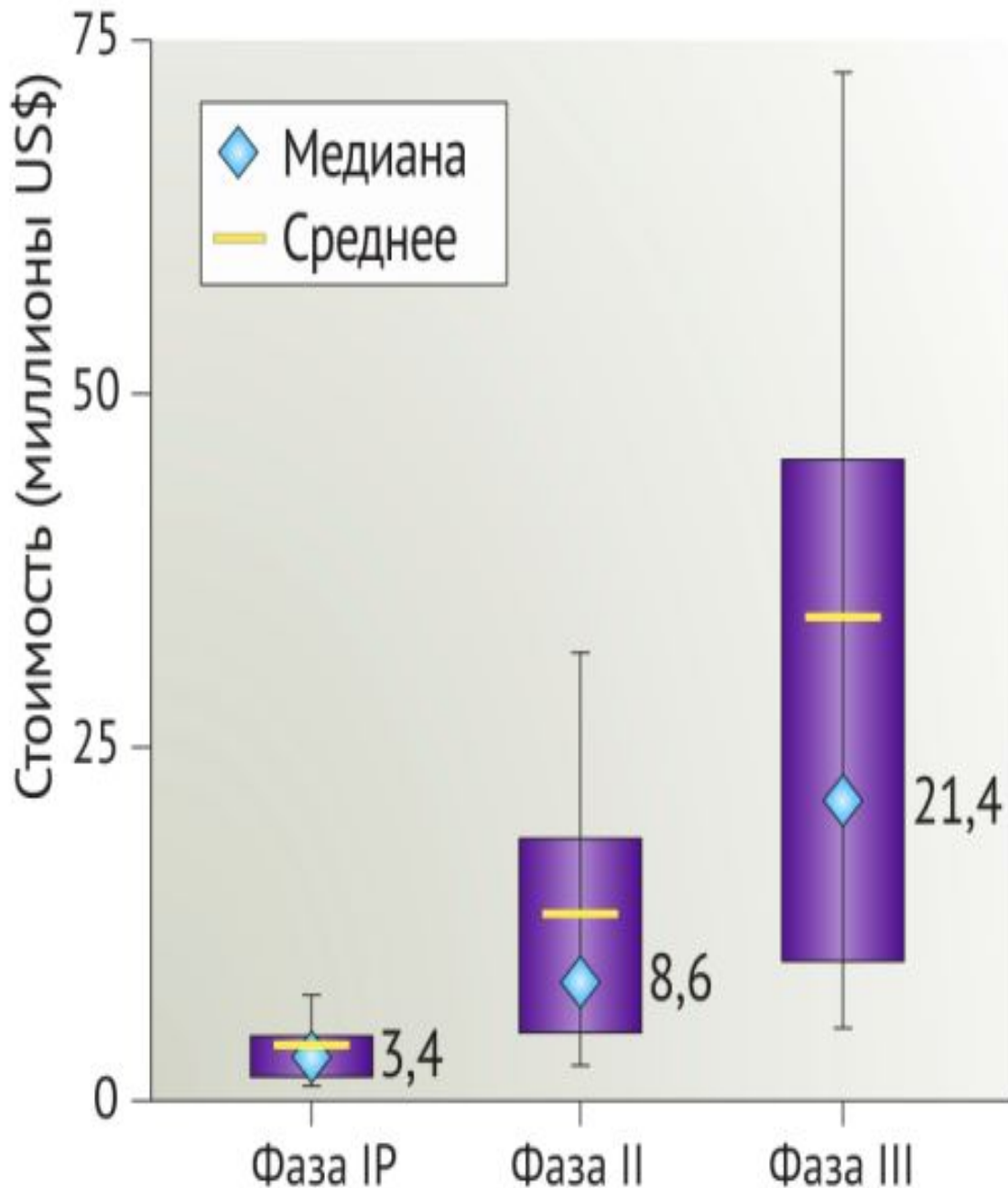
Эти данные позволяют оценивать эффективность затрат тремя способами:

- во-первых, сравнением сфер затрат на клинические испытания компании с показателем общей группы, чтобы лучше понять, как его профиль затрат отличается от его аналогов;
- во-вторых, оценкой затрат на испытания данной компании по отношению к ее конкретной терапевтической области;
- и, в-третьих, оценкой профиля затрат на испытания с точки зрения производительной эффективности.

СРЕДНИЕ СТОИМОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ.











Для первого типа оценки могут быть использованы данные о средней стоимости каждой фазы клинических испытаний. Если компания обнаруживает увеличение затрат на испытание, причина может быть объяснена такими факторами, как профиль терапевтической области, выбор дизайна исследования или неэффективность производственных процессов. Однако конечный результат получается таким, что если компания по какой-либо причине будет проводить более дорогие испытания, она будет считаться менее продуктивной; т. е. она в состоянии запустить меньшее количество испытаний в расчете за каждый доллар.



Для испытаний в наборе данных медианная стоимость проведения исследования (от утверждения протокола до окончательного отчета о клинических испытаниях) составила:

- \$3,4 млн. для испытаний в I фазе с участием пациентов,
- \$8,6 млн. — для испытаний во II фазе
- \$21,4 млн. — для исследований III фазы

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА СТОИМОСТЬ

Фактор	Описание	Суммарная стоимость*
Области	Число сайтов рандомизирования	
Субъекты	Число рандомизируемых субъектов	
Посещения	Чисто посещений	
Продолжительность	Продолжительность испытания (время от утверждения протокола до итогового отчета)	
Размер молекул	Большие молекулы против маленьких	НЗ
Редкие заболевание	Редкие против не-редких заболеваний	НЗ
Адаптивный дизайн	Адаптивный против неадаптивного	НЗ
Активность на развивающихся рынках	Деятельность на развивающихся рынках против деятельности на неразвивающихся	
Субъекты в развивающихся рынках	Процент субъектов из развивающихся рынков	
Регионы	Число регионов	
Страны	Число стран	

A young boy with light brown hair and blue eyes is shown from the chest up. He has a shocked or surprised expression, with his mouth wide open and his hands covering his face. He is wearing a red, textured sweater. The background is plain white.

ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ.

Разница в эффективности работы (± 1 стандартное отклонение) между компаниями по исследуемому набору данных соответствует ежегодной разнице в размере \$ 700 млн. общих расходов на клинические испытания для компании среднего размера.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

