

Клинические исследования в России
Оранжевая книга
I квартал 2009 года



© Synergy Research Group

123007 Москва, ул. 4-я Магистральная, д.11

www.synrg-pharm.com



Оглавление

Введение	3
Резюме	5
Анализ клинических исследований по видам и странам-производителям	7
Рисунок 1. КИ, разрешенные Росздравнадзором в I квартале 2009 года	7
Рисунок 2. Соотношение между видами КИ в I квартале 2009 года	8
Рисунок 3. Отечественные и зарубежные спонсоры в I квартале 2009 года	8
Рисунок 4. Страны-участники рынка КИ в I квартале 2009 года	9
Анализ клинических исследований по фазам.....	9
Рисунок 5. Динамика количества исследований I-IV фаз в I квартале 2009 года	9
Рисунок 6. Соотношение между КИ разных фаз в I квартале 2009 года	10
Рисунок 7. Количество пациентов в исследованиях в I квартале 2009 года по фазам.	10
Рейтинг иностранных спонсоров КИ	11
Таблица 1. Ведущие иностранные спонсоры КИ в I квартале 2009 года	11
Рейтинг отечественных спонсоров КИ	11
Таблица 2. Ведущие российские спонсоры КИ в I квартале 2009 года	11
Терапевтические области клинических исследований.....	12
Рисунок 8. Терапевтические области КИ, начатых в I квартале 2009 года	12
Результаты клинических исследований	12
Таблица 3. Новые препараты, одобренные FDA в I квартале 2009 года, проходившие КИ в России	12
Таблица 4. Новые препараты, одобренные EMEA в I квартале 2009 года, проходившие КИ в России	13
Инспекции FDA.....	13



Введение

Оранжевая книга, с момента выхода первого номера в апреле 2007 года, стала одним из основных источников информации о рынке клинических исследований в России, как для российских, так и зарубежных специалистов. Целью Оранжевой книги является ежеквартальный анализ рынка клинических исследований в России на основании данных, полученных из официальных источников. Ссылки на источники информации обычно приводятся в тексте. В настоящем выпуске мы решили подробно познакомить профессиональное сообщество с методологией обработки и представления информации, которая используется авторами Оранжевой книги.

Оранжевая книга относится к так называемым кабинетным, или вторичным, методам исследования, когда сбор и анализ информации производится из доступных источников.

В качестве источников информации используются:

1. Данные Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор) о разрешенных клинических исследованиях за истекший квартал. Данные представлены в виде файла формата MS Excel, который ежеквартально выкладывается на официальном Веб-сайте Росздравнадзора - раздел «Регистрация лекарственных средств и медтехники», подраздел «Контроль доклинических и клинических исследований лекарственных средств», секция «Индивидуальные правовые акты».

Ссылка - <http://www.roszdravnadzor.ru/registration/klinika/norm>

2. Перечень учреждений здравоохранения, имеющих право проводить клинические исследования лекарственных средств. Регулярно обновляется и публикуется там же в виде файла MS Word.

Ссылка - <http://www.roszdravnadzor.ru/registration/klinika/norm>

3. Данные о новых препаратах, одобренных Центром по оценке и исследованию лекарственных средств (*Center for Drug Evaluation and Research, CDER*) на официальном сайте Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (*Food and Drug Administration, FDA*). Информация обновляется по мере рассмотрения заявок, до нескольких раз в неделю.

Ссылка - <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>

4. Данные о новых препаратах, одобренных Комитетом по лекарственным средствам для применения у человека (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) на официальном сайте Европейского агентства по лекарственным средствам (*European Medicine Agency, EMEA*). Информация обновляется по мере проведения заседаний, примерно раз в месяц.

Ссылка - <http://www.emea.europa.eu/htms/human/opinion/opinion.htm>

4. Данные об инспекциях FDA на официальном сайте FDA в виде текстового архива. Информация обновляется ежеквартально.

Ссылка - <http://www.fda.gov/cder/regulatory/investigators/>

5. Регистр клинических исследований на совместном Веб-сайте Национального института здоровья США (*National Institutes of Health, NIH*) и FDA.

Ссылка - <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>

По окончании каждого квартала информация обрабатывается следующим образом:

1. Файл исследовательских центров Росздравнадзора конвертируется в формат внутренней базы данных (БД) SynRG Rapida™, где каждый аккредитованный центр представляет собой запись в БД. Так как время от времени реквизиты центров изменяются,



на этом этапе происходит проверка уникальности и внесение изменений в наименования и адреса, если это необходимо.

2. Файл исследований Росздравнадзора конвертируется в формат внутренней базы данных (БД) SynRG Rapida™, где каждое исследование представляет собой запись в БД.

На этом этапе каждому исследованию присваивается код нозологии, по которой проводится исследование, согласно Международному классификатору болезней МКБ-10. Минимальная глубина детализации – блок. Код присваивается медицинскими мониторами SynRG, исходя из названия протокола.

На этом же этапе устанавливается соответствие между исследованиями и исследовательскими центрами, в которых они проводятся.

3. На основании этих данных готовятся следующие разделы и таблицы Оранжевой книги:

- Анализ клинических исследований по видам и странам-производителям;
- КИ, разрешенные Росздравнадзором в отчетном периоде;
- Соотношение между видами КИ в отчетном периоде;
- Соотношение отечественных и зарубежных спонсоров в отчетном периоде;
- Страны-участники российского рынка КИ;
- Анализ клинических исследований по фазам. В качестве фазы берутся только значащие цифры, указанные спонсором в документах. Например, если указана фаза исследования IIb, то в отчет оно попадет как исследование II фазы;
- Рейтинг иностранных спонсоров КИ в отчетном периоде. Сортировка производится автоматически по следующим параметрам: вначале - по количеству исследований, затем - по количеству пациентов и, наконец, по количеству исследовательских центров.
- Рейтинг отечественных спонсоров КИ в отчетном периоде. Составляется так же, как и для иностранных;
- Рейтинг исследовательских центров России. Составляется автоматически по количеству исследований, инициированных в отчетном периоде;
- Терапевтические области клинических исследований;
- Новые исследовательские центры.

4. Названия новых препаратов, одобренных за отчетный период по очереди берутся с Веб-сайтов FDA и EMEA. Затем в Регистре исследований Национального института здоровья США проверяется, проводились ли исследования данного препарата в России. Если да, то информация о препарате и производителе включается в соответствующую таблицу раздела *Результаты клинических исследований*.

Параллельно проводится анализ типов одобренных препаратов, т.е. являются ли они новыми молекулярными субстанциями или дальнейшими разработками ранее зарегистрированных препаратов.

5. Конвертируется архив инспекций FDA, затем по датам отбираются инспекции, проведенные в отчетном периоде и проводится анализ результатов согласно классификации FDA:

- *NAI - No Action Indicated. No objectionable conditions or practices were found during the inspection;*



- *VAI - Voluntary Action Indicated. Objectionable conditions were found but the problems do not justify further regulatory action. Any corrective action is left to the investigator to take voluntarily;*
- *OAI - Official Action Indicated. Objectionable conditions were found and regulatory and/or administrative sanctions by FDA are indicated;*
- *MTF - Case closed with a Memo To File.*

Параллельно анализируется география инспекций, а также тип найденных недочетов в случаях *VAI* и *OAI*.

Резюме

В I квартале 2009 года Росздравнадзором РФ было выдано 113 разрешений на все виды клинических исследований, это на 13% меньше, чем в соответствующем квартале прошлого года. Количество международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ) при этом сократилось на 10% по сравнению с первым кварталом прошлого года и составило 72 исследования. На 27% уменьшилось количество локальных клинических исследований, проводимых на территории России отечественными и иностранными спонсорами.

Соотношение между видами клинических исследований (ММКИ, КИ(Р) и БЭ) существенно не изменилось. Несмотря на снижение абсолютного количества, доля ММКИ по сравнению с I кварталом 2008 несколько возросла и составила 64% от общего количества исследований.

Спонсорами исследований, разрешенных Росздравнадзором в I квартале 2009 года, выступили компании-производители из 28 стран. Первое место, по-прежнему, удерживают отечественные производители с 31 КИ, за ними идут американские спонсоры с 20 исследованиями, далее - Германия (12 КИ), Швейцария и Япония (по 8 новых КИ), и замыкает группу лидеров Великобритания с 7 новыми исследованиями.

Количество исследований II фазы заметно уменьшилось с 41 исследования в I квартале 2008 года до 26 в I квартале 2009 года, падение составило 36%. Несмотря на общую тенденцию сокращения, небольшой прирост по сравнению с прошлым годом наблюдается для исследований III фазы, - их количество выросло с 54 до 59 исследований.

Всего в клинических исследованиях I-IV фаз, начатых в I квартале 2009 года, примет участие 9,784 пациента.

На первое место среди зарубежных спонсоров в I квартале 2009 года вышел Boehringer Ingelheim с семью новыми исследованиями. На втором месте - Novartis. Далее идут Pfizer с шестью новыми исследованиями, Merck & Co с четырьмя КИ, и замыкает пятерку немецкий фармпроизводитель Hexal Biotech с тремя новыми исследованиями.

Первое место среди отечественных производителей по количеству исследований, начатых в I квартале 2009 года, занимает ООО «НПП Фармаклон», на втором месте – ОАО «Валента Фармацевтика», на третьем месте - ФГУ РКНПК (Российский кардиологический научно-производственный комплекс) Росздрава, на четвертом – ЗАО «Биокад», а пятое место разделили ОАО «Биосинтез» и ЗАО «Вектор-Медика».

В I квартале 2009 года 70% новых исследований было инициировано в шести ведущих терапевтических областях: наибольшее количество исследований было инициировано в области сердечно-сосудистых заболеваний (17 КИ); по 16 клинических исследований – в неврологии и онкологии; 14 исследований препаратов для лечения инфекционных заболеваний; 12 исследований – в области респираторных и 11 исследований – в области эндокринных заболеваний.



За I квартал 2009 года Центром по оценке и исследованию лекарственных средств (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) FDA было одобрено 12¹ новых препаратов, из них пять препаратов проходили или проходят клинические исследования в России.

За период с 1 января по 31 марта 2009 года Комитетом по лекарственным средствам для применения у человека (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicine Agency, EMEA) было рассмотрено 16² заявок на регистрацию лекарственных средств на территории Евросоюза. По трем, ранее одобренным препаратам, были вынесены отрицательные решения. Семь из препаратов, зарегистрированных в I квартале 2009 года, проходили или проходят клинические исследования в России.

Согласно данным FDA, в I квартале 2009 года инспекции FDA на территории России не проводились.

С 2009 года мы закрываем рубрику *Профиль лидера*, а освободившееся место предлагаем превратить в площадку для общения и обмена опытом между профессионалами клинических исследований в России. Присылайте нам свои материалы, мы с удовольствием их рассмотрим, и в случае одобрения разместим в следующем номере Оранжевой книги. Это могут быть оригинальные статьи или Case Studies, посвященные насущным вопросам клинических исследований в России. Единственным обязательным условием является отсутствие в материалах прямой или косвенной рекламы компаний, продуктов или услуг.

Если Вы заметили ошибку или опечатку в тексте Оранжевой книги, или у Вас возникли вопросы или предложения по ее содержанию, присылайте, пожалуйста, свои комментарии по адресу: orangepaper@synrg-pharm.com

¹ По данным CDER FDA <http://www.fda.gov/cder>

² По данным CHMP EMEA <http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm>



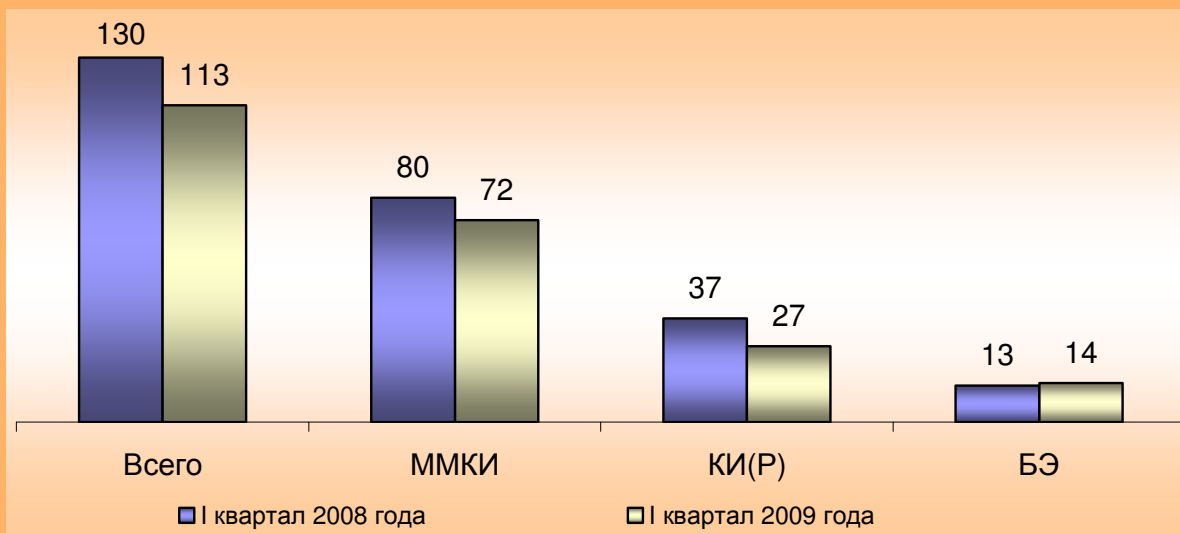
Анализ клинических исследований по видам и странам-производителям

В I квартале 2009 года Росздравнадзором РФ было выдано 113 разрешений на все виды клинических исследований, это на 17 исследований (или 13%) меньше, чем в соответствующем квартале прошлого года. Из Рисунка 1 видно, что основной вклад в общее число исследований по-прежнему вносят международные многоцентровые клинические исследования (ММКИ), хотя их количество и сократилось на 10% по сравнению с прошлым годом и составило 72 исследования.

Также уменьшилось количество локальных клинических исследований, проводимых на территории России отечественными и иностранными спонсорами, с 37 до 27 исследований, падение составило 27% по сравнению с I кварталом прошлого года. (на Рисунке 1 локальные КИ представлены под аббревиатурой КИ(Р)).

Количество исследований на биоэквивалентность (БЭ), инициированных в I квартале 2009 года, увеличилось на одно исследование и составило 14 исследований.

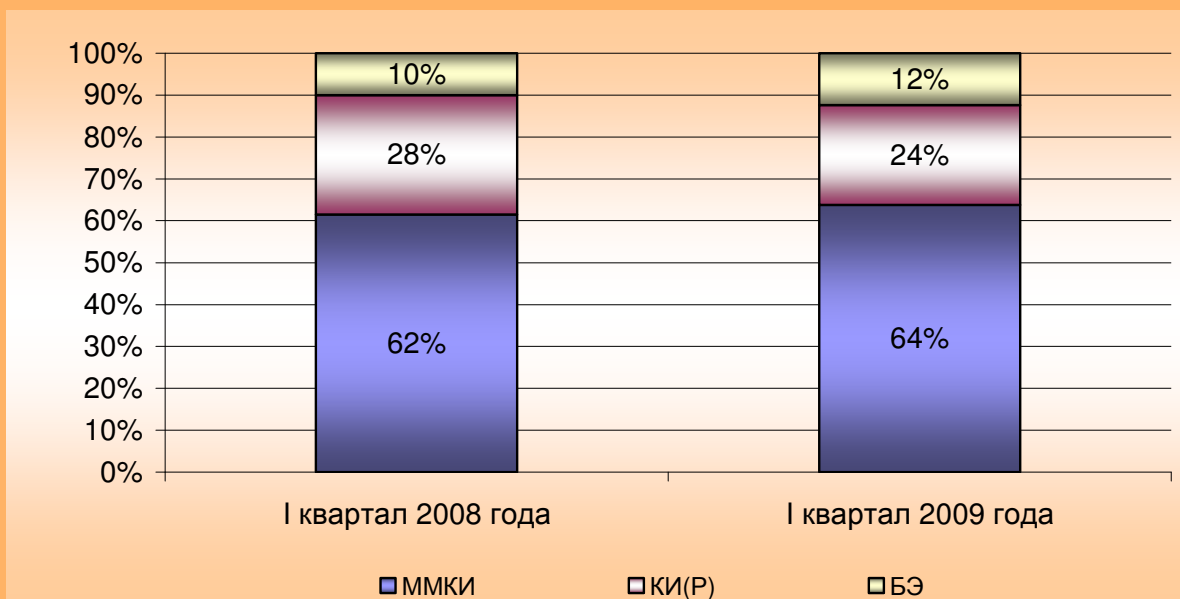
Рисунок 1. КИ, разрешенные Росздравнадзором в I квартале 2009 года



По сравнению с I кварталом 2008 года, соотношение между видами клинических исследований (ММКИ, КИ(Р) и БЭ) существенно не изменилось. Несмотря на снижение абсолютного количества, доля ММКИ по сравнению с I кварталом 2008 несколько возросла и составила 64% от общего количества исследований. Доли локальных клинических исследований и исследований биоэквивалентности в I квартале 2009 года составили 24% и 12%, соответственно, тогда как в том же квартале 2008 года они были равны 24% и 10% от общего количества исследований.

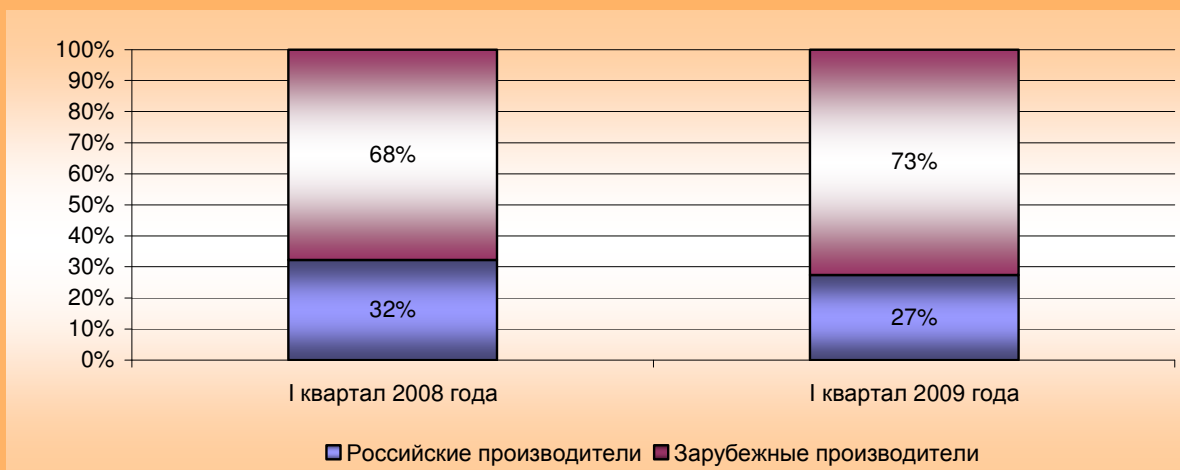


Рисунок 2. Соотношение между видами КИ в I квартале 2009 года



По-прежнему, большая часть клинических исследований на территории России проводится зарубежными компаниями-производителями. По сравнению с аналогичным периодом прошлого года их доля незначительно снизилась с 69% до 66%, при этом их количество выросло с 97 до 112 исследований. Количество исследований, инициированных отечественными спонсорами, включая исследования биоэквивалентности, увеличилось с 44 до 58, их доля также выросла с 31% до 34%.

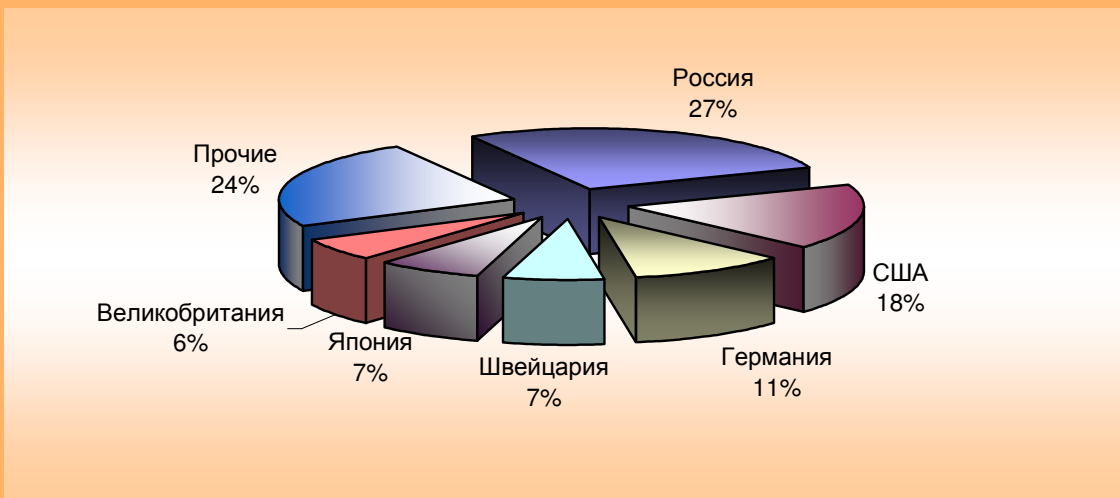
Рисунок 3. Отечественные и зарубежные спонсоры в I квартале 2009 года



Спонсорами исследований, разрешенных Росздравнадзором в I квартале 2009 года, выступили компании-производители из 28 стран. На Рисунке 4 представлен вклад ведущих стран-участниц рынка КИ в I квартале 2009 года в общее количество исследований. Первое место, по-прежнему, удерживают отечественные производители с 31 КИ, за ними идут американские спонсоры с 20 исследованиями, далее - Германия (12 КИ), Швейцария и Япония (по 8 новых КИ) и замыкает группу лидеров Великобритания с 7 новыми исследованиями.



Рисунок 4. Страны-участники рынка КИ в I квартале 2009 года

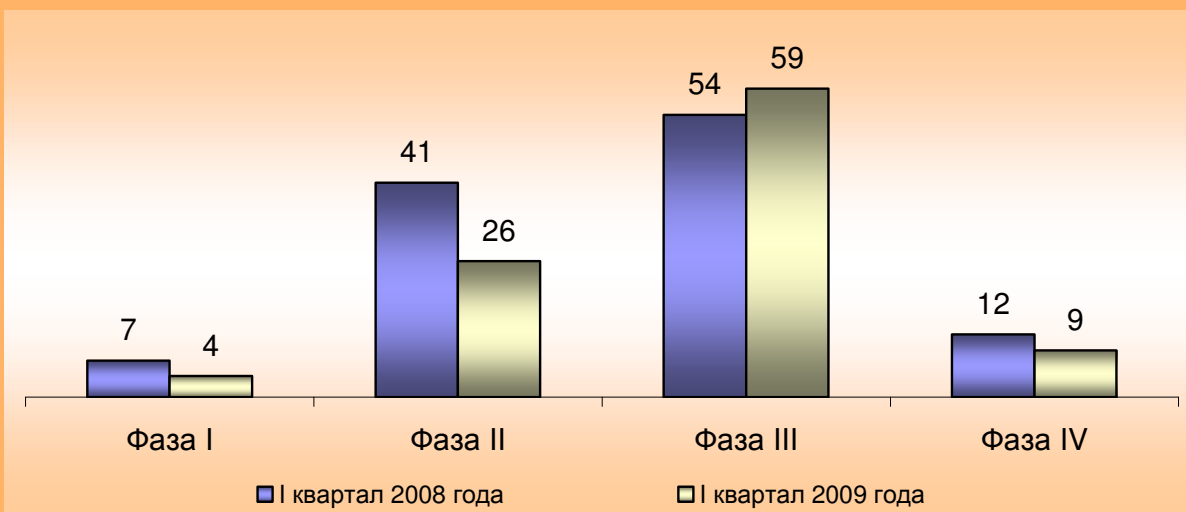


Среди прочих также представлены Австрия, Дания, Израиль, Испания, Италия, Канада, Нидерланды, Норвегия, Пакистан, Польша, Португалия, Словения, Украина, Хорватия и Швеция.

Анализ клинических исследований по фазам

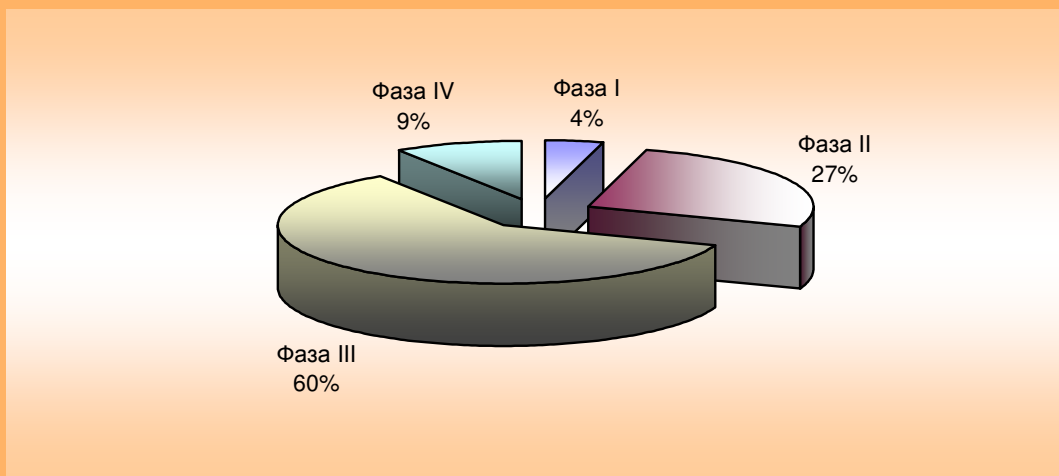
В I квартале 2009 года было инициировано четыре новых клинических исследования первой фазы, на три меньше, чем в соответствующем квартале прошлого года. Количество исследований II фазы заметно уменьшилось с 41 исследования в I квартале 2008 года до 26 в I квартале 2009 года, падение составило 36%. Несмотря на общую тенденцию сокращения, небольшой прирост по сравнению с прошлым годом наблюдается для исследований III фазы, - их количество выросло с 54 до 59 исследований. Количество исследований четвертой фазы незначительно уменьшилось с 12 в I квартале 2008 года до 9 в I квартале 2009 года.

Рисунок 5. Динамика количества исследований I-IV фаз в I квартале 2009 года



Как видно из Рисунка 6, 60% начатых в I квартале 2009 года исследований составляют исследования III фазы, доля исследований II фазы составляет 27%, 9% приходится на клинические исследования IV фазы, а доля исследований первой фазы равна 4%.

Рисунок 6. Соотношение между КИ разных фаз в I квартале 2009 года



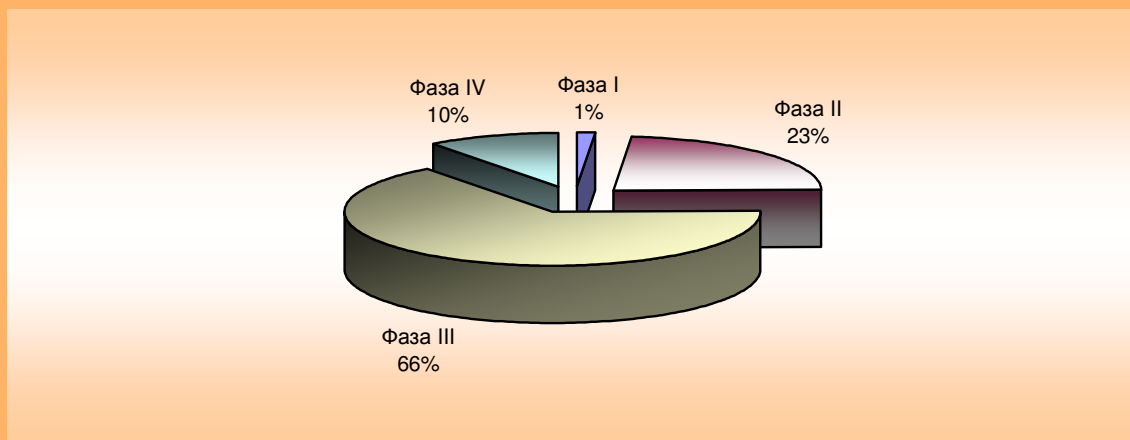
Всего в клинических исследованиях I-IV фаз, начатых в I квартале 2009 года, примет участие 9,784 пациента, примерно столько же, что и в соответствующем квартале 2008 года, когда в исследования планировалось включить 9,358 пациентов. Стоит отметить, что при этом число пациентов, которые примут участие в исследованиях III фазы, по сравнению с прошлым годом выросло почти на 30%.

В исследованиях первой фазы, начатых в I квартале 2009 года, примет участие 125 пациентов, II фазы – 2,283 пациента, III фазы – 6,380 пациентов, IV фазы – 996 пациентов.

Минимальное количество пациентов равно десяти, максимальное – 1,186.

Процентное соотношение количества пациентов, занятых в различных фазах исследований, разрешенных Росздравнадзором в I квартале 2009 года, показано на Рисунке 7. Учитывались только те исследования, для которых указана фаза.

Рисунок 7. Количество пациентов в исследованиях в I квартале 2009 года по фазам



Самое короткое исследование продлится три месяца, самое продолжительное рассчитано на шесть лет.



Рейтинг иностранных спонсоров КИ

В I квартале 2009 года на первое место вышел немецкий фармпроизводитель Boehringer Ingelheim с семью новыми исследованиями. На втором месте находится швейцарский Novartis, также инициировавший в I квартале 2009 года семь новых КИ, но с меньшим количеством пациентов. За ними идут американский фармгигант Pfizer с шестью новыми исследованиями, на четвертом месте – также американский Merck & Co с четырьмя КИ, и замыкает пятерку немецкий фармпроизводитель Hexal Biotech с тремя новыми исследованиями.

Первая пятерка иностранных спонсоров представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Ведущие иностранные спонсоры КИ в I квартале 2009 года

№	Спонсор	Количество исследований	Количество пациентов	Количество центров
1	Boehringer Ingelheim	7	695	63
2	Novartis	7	397	54
3	Pfizer	6	100	16
4	Merck & Co.	4	210	15
5	Hexal Biotech	3	406	27

Рейтинг отечественных спонсоров КИ

Первое место среди отечественных производителей по количеству исследований, начатых в I квартале 2009 года, занимает ООО «НПП Фармаклон», инициировавший два новых клинических исследования, в которые будет включено 140 пациентов в двух исследовательских центрах.

На втором месте – ОАО «Валента Фармацевтика», также инициировавшая два новых исследования, в которые будет включено 105 пациентов в четырех исследовательских центрах.

На третьем месте - ФГУ РКНПК (Российский кардиологический научно-производственный комплекс) Росздрава, на четвертом – ЗАО «Биокад», а пятое место разделили ОАО «Биосинтез» и ЗАО «Вектор-Медика» с одинаковым числом пациентов и центров.

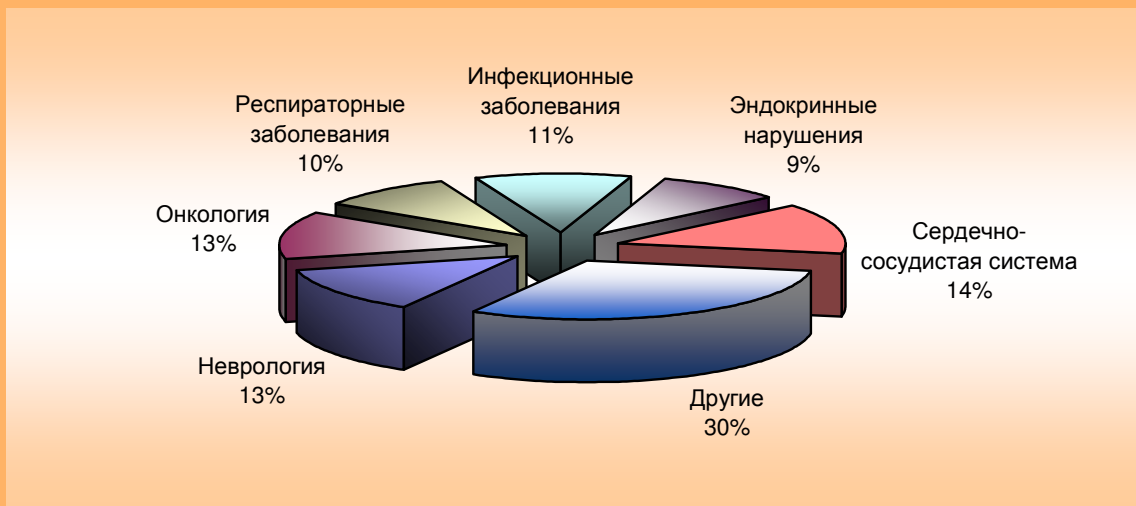
Таблица 2. Ведущие российские спонсоры КИ в I квартале 2009 года

№	Спонсор	Количество исследований	Количество пациентов	Количество центров
1	Фармаклон	2	140	2
2	Валента	2	105	4
3	РКНПК	1	126	9
4	Биокад	1	100	3
5	Биосинтез Вектор	1	100	1

Терапевтические области клинических исследований

В I квартале 2009 года 70% новых исследований было инициировано в шести ведущих терапевтических областях: наибольшее количество исследований было инициировано в области сердечно-сосудистых заболеваний (17 КИ); по 16 клинических исследований – в неврологии и онкологии; 14 исследований было посвящено борьбе с инфекционными заболеваниями; 12 исследований – в области респираторных заболеваний и 11 исследований – лечению эндокринных нарушений. Процентное соотношение между ведущими терапевтическими областями представлено на Рисунке 8.

Рисунок 8. Терапевтические области КИ, начатых в I квартале 2009 года



Результаты клинических исследований

За I квартал 2009 года Центром по оценке и исследованию лекарственных средств (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) FDA было одобрено 12¹ новых препаратов, из них по-настоящему новыми препаратами, то есть новыми молекулярными субстанциями, являются только 3, остальные – это новые дозировки, производители или новые показания для уже существующих препаратов. Пять препаратов проходили или проходят клинические исследования в России (см. Таблицу 3).

Таблица 3. Новые препараты, одобренные FDA в I квартале 2009 года, проходившие КИ в России

Дата одобрения FDA(мм/дд/гггг)	Препарат (активное вещество)	Производитель
01/23/2009	Savella (Milnacipran Hydrochloride)	Cypress Bioscience
01/30/2009	Kapidex (Dexlansoprazole)	Takeda
02/27/2009	Temodar (Temozolomide)	Schering
02/27/2009	Stavudine; Lamivudine; Nevirapine	Pharmacare Ltd
03/30/2009	Afinitor (Everolimus)	Novartis

Источник: CDER FDA <http://www.fda.gov/cder>

За период с 1 января по 31 марта 2009 года Комитетом по лекарственным средствам для применения у человека (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)

¹ По данным CDER FDA <http://www.fda.gov/cder>



Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicine Agency, EMEA) было рассмотрено 16¹ заявок на маркетинг лекарственных средств на территории Евросоюза. По трем, ранее одобренным препаратам, были вынесены отрицательные решения. Семь из препаратов, получивших разрешение на маркетинг в I квартале 2009 года, проходили или проходят клинические исследования в России (см. Таблицу 4).

Таблица 4. Новые препараты, одобренные EMEA в I квартале 2009 года, проходившие КИ в России

Дата одобрения EMEA (дд/мм/гг)	Препарат (активное вещество/МНН)	Производитель
22/01/09	Protopic (tacrolimus)	Astellas
19/02/09	Avastin (bevacizumab)	Roche
19/03/09	Renvela (sevelamer carbonate)	Genzyme Europe B.V.
19/03/09	Modigraf (tacrolimus)	Astellas
19/03/09	Qutenza (capsaicin)	NeurogesX, Inc.
19/03/09	Nimvastid (Rivastigmine)	Krka, d.d., Novo mesto
19/03/09	Glivec (imatinib)	Novartis

Источник: CHMP EMEA <http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm>

Инспекции FDA

Согласно данным FDA на 17 апреля 2009 года в I квартале 2009 года инспекции FDA на территории России не проводились.

¹ По данным CHMP EMEA <http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm>