



Межрегиональные различия данных клинических исследований лекарственных средств: как минимизировать риски.

Попов В.В. , Саверская Е.Н.

НУЗ Научный клинический центр ОАО РЖД

V Всероссийская конференция с международным участием
«Актуальные вопросы доклинических и клинических
исследований лекарственных средств, биомедицинских
клеточных продуктов и клинических испытаний медицинских
изделий»

Санкт-Петербург, 1-2 июня 2017 г.



Публикации по Регенеративной медицине: 336753 (02 06 2017)



The screenshot displays the PubMed website interface. At the top, the browser address bar shows the URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> and the search term 'stem cell'. The PubMed logo is visible in the top right corner. The main search area includes a search box with 'stem cell' and a search button. Below the search box, there are options for 'Format: Summary', 'Sort by: Most Recent', and 'Per page: 20'. The search results section shows 'Items: 1 to 20 of 336753'. Three results are listed:

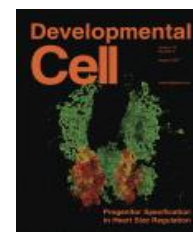
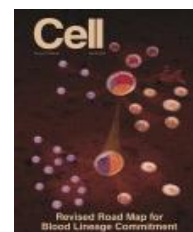
- [Modulation of the Early Host Response to Electrospun Poly\(lactic Acid\) Matrices by Mesenchymal Stem Cells from the Amniotic Fluid.](#)
Lesage F, Roman S, Pranpanus S, Ospitalieri S, Zia S, Jimenez J, MacNeil S, Toelken J, Deprest J. Eur J Pediatr Surg. 2017 May 31. doi: 10.1055/s-0037-1603522. [Epub ahead of print] No abstract available. PMID: 28564708
- [Specification and Diversification of Pericytes and Smooth Muscle Cells from Mesenchymoangioblasts.](#)
Kumar A, D'Souza SS, Moskvina OV, Toh H, Wang B, Zhang J, Swanson S, Guo LW, Thomson JA, Slukvin II. Cell Rep. 2017 May 30;19(9):1902-1916. doi: 10.1016/j.celrep.2017.05.019. PMID: 28564607
- [Progressive Motor Neuron Pathology and the Role of Astrocytes in a Human Stem Cell Model of VCP-Related ALS.](#)
Hall CE, Yao Z, Choi M, Tyzack GE, Serio A, Luisier R, Harley J, Preza E, Arber C, Crisp SJ, Watson PMD, Kullmann DM, Abramov AY, Wray S, Burley R, Loh SHY, Martins LM, Stevens MM, Luscombe NM, Sibley CR, Lakatos A, Ule J, Gandhi S, Patani R.

On the right side of the page, there is a 'Results by year' bar chart showing an increasing trend of publications over time. Below the chart, there are 'Related searches' such as 'cancer stem cell', 'mesenchymal stem cell', 'hematopoietic stem cell', 'stem cell therapy', and 'stem cell transplant'. At the bottom right, there is a section titled 'Titles with your search terms' with the example: 'Oxidative stress induces stem cell proliferation via TRPA1/RyR-mediated Ca²⁺ [iLife. 2017]'. A red circle highlights the search results area.

Публикации по Регенеративной медицине:

Qi ZHOU, Ph.D 2011

Rank	Страна	Публикации в 2011	Страна	Публикации с 2001 - 2011
1	USA	7076	USA	50542
2	China	1983	Germany	13620
3	Germany	1863	Japan	12096
4	Japan	1453	UK	10348
5	UK	1243	China	8159
6	Italy	1115	Italy	8141
7	France	943	France	6720
8	Korea	806	Canada	5388
9	Canada	743	Korea	4149
10	Spain	634	Holland	4040



База данных клинических исследований

<http://clinicaltrials.gov/>

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

[Home](#) [Search](#) [Study Topics](#) [Glossary](#)

[Basic Search](#) [Advanced Search](#) [Studies by Topic](#) [Studies on Map](#)

Enter a word or phrase, such as the name of a medical condition or intervention.

Example: Heart Attack AND Los Angeles

[Advanced Search](#) [Help](#)

Search Tips:

Use AND (all upper case) to search for multiple terms. For example:

prostate cancer AND radiation

heart disease AND stroke AND California

[Contact Help Desk](#)

[Lister Hill National Center for Biomedical Communications](#), [U.S. National Library of Medicine](#),
[U.S. National Institutes of Health](#), [U.S. Department of Health & Human Services](#),
[USA.gov](#), [Copyright](#), [Privacy](#), [Accessibility](#), [Freedom of Information Act](#)



Stem Cell Clinical Trials

<http://clinicaltrials.gov/>

List Results

Refine Search

Results by Topic

Results on Map

Search Details

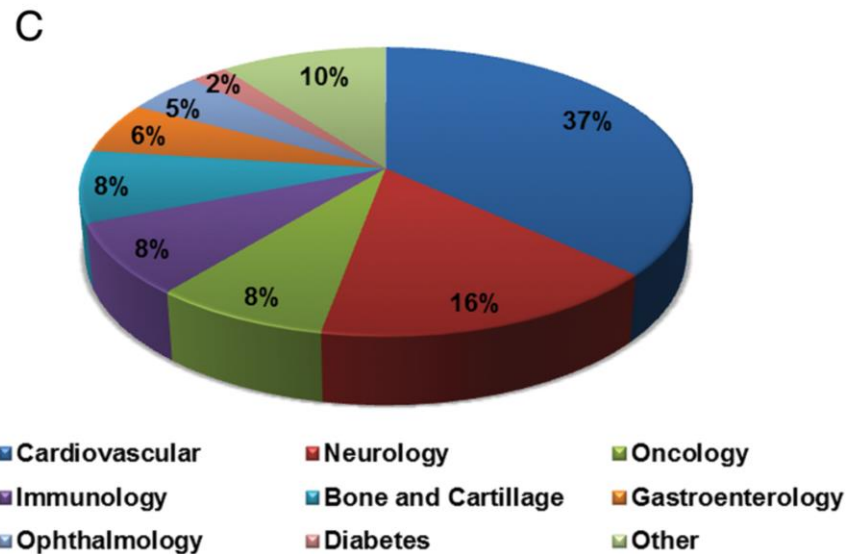
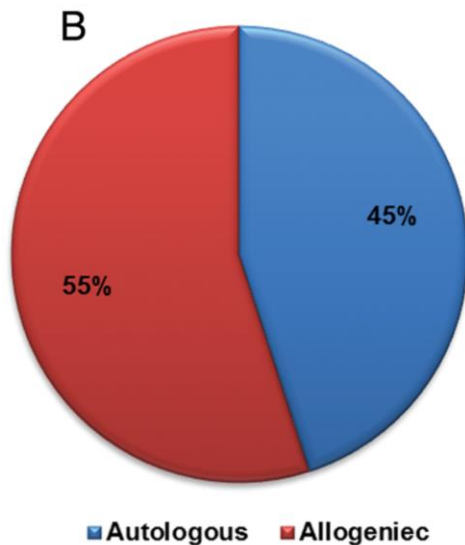
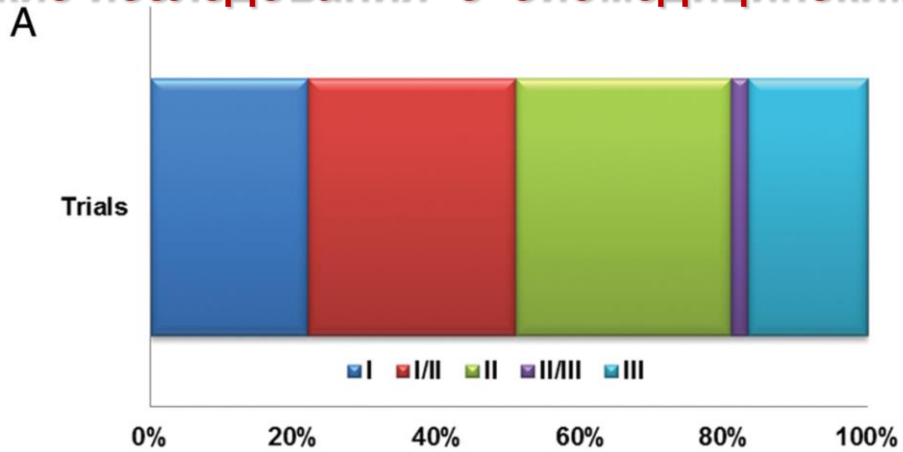
Found 3784 studies with search of: **Stem Cells**

[Hide studies that are not seeking new volunteers.](#)
[Hide studies with unknown recruitment status.](#)

 [Display Options](#)

Rank	Status	Study
1	Active, not recruiting	Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Infusion for Ulcerative Colitis Conditions: Ulcerative Colitis; Mesenchymal Stem Cells; Umbilical Cord Intervention: Biological: Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells
2	Active, not recruiting	Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Infusion for Initial Type 1 Diabetes Mellitus Conditions: Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus, Type 1; Mesenchymal Stem Cells; Umbilical Cord Intervention: Biological: umbilical cord mesenchymal stem cells
3	Not yet recruiting	Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Infusion Via Hepatic Artery in Cirrhosis Patients Conditions: Liver Cirrhosis; Radiology; Mesenchymal Stem Cells; Umbilical Cord Interventions: Biological: umbilical cord Mesenchymal Stem Cells; Drug: Conserved therapy
4	Terminated	The Application of Cultured Cornea Stem Cells in Patients Suffering From Corneal Stem Cell Insufficiency Condition: Unilateral Limbal Stem Cell Insufficiency Intervention: Procedure: Transplant of cultured limbal stem cells on cornea
5	Not yet recruiting	Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Injection for Diabetic Foot Conditions: Diabetic Foot; Critical Limb Ischemia; Mesenchymal Stem Cells; Umbilical Cord Interventions: Biological: umbilical cord mesenchymal stem cells; Drug: Standard Therapy

Клинические исследования с биомедицинскими клеточными продуктами

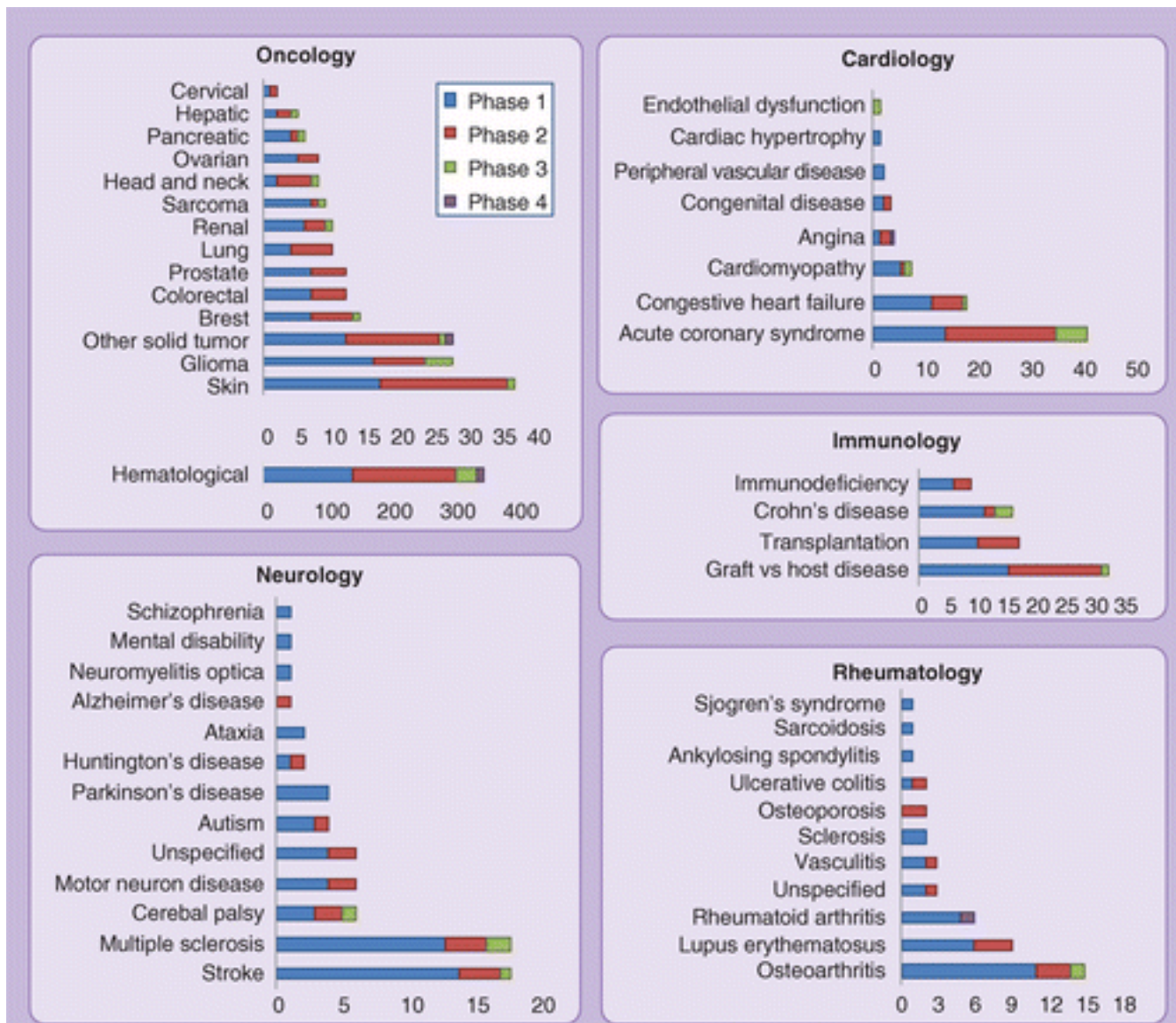


From: Current status and perspectives on stem cell-based therapies undergoing clinical trials for regenerative medicine: case studies

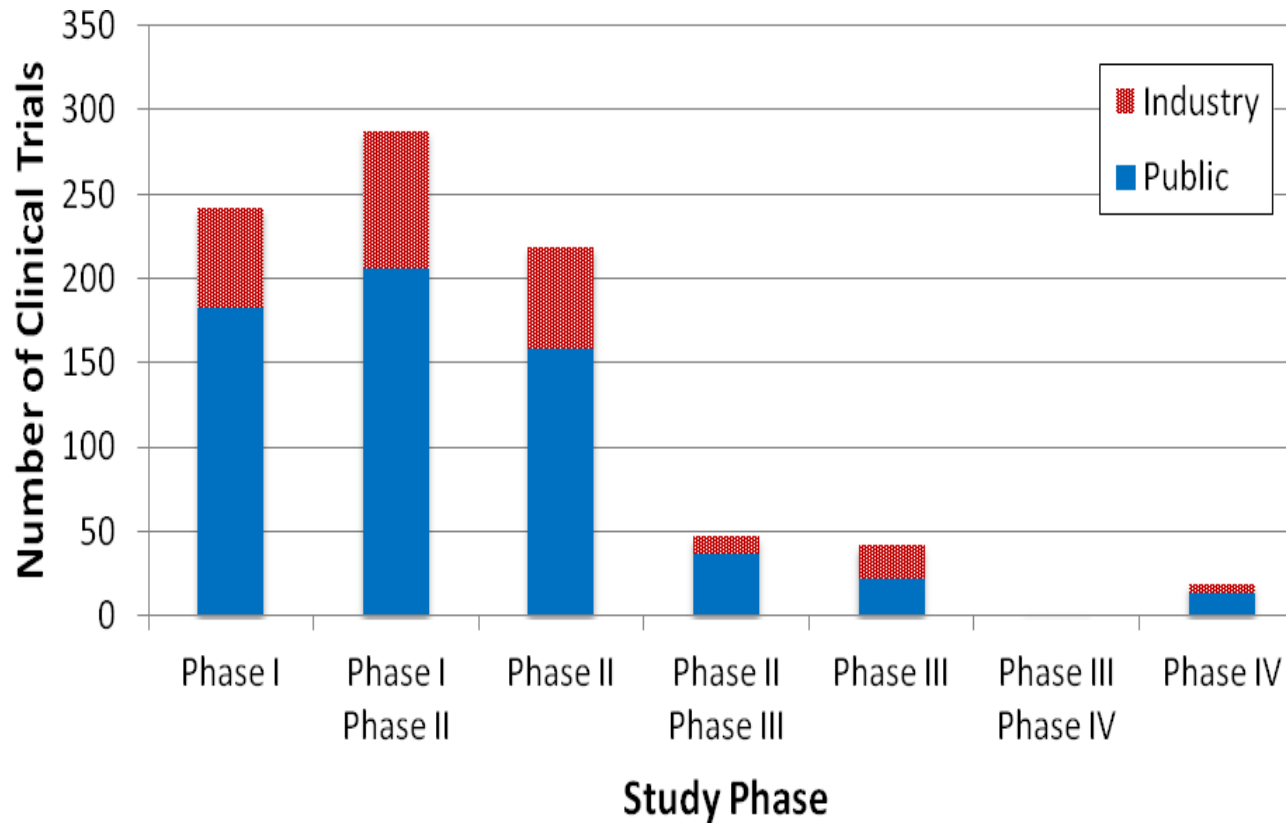
Br Med Bull. 2013;108(1):73-94. doi:10.1093/bmb/ldt034

Br Med Bull | © The Author 2013. Published by Oxford University Press. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com

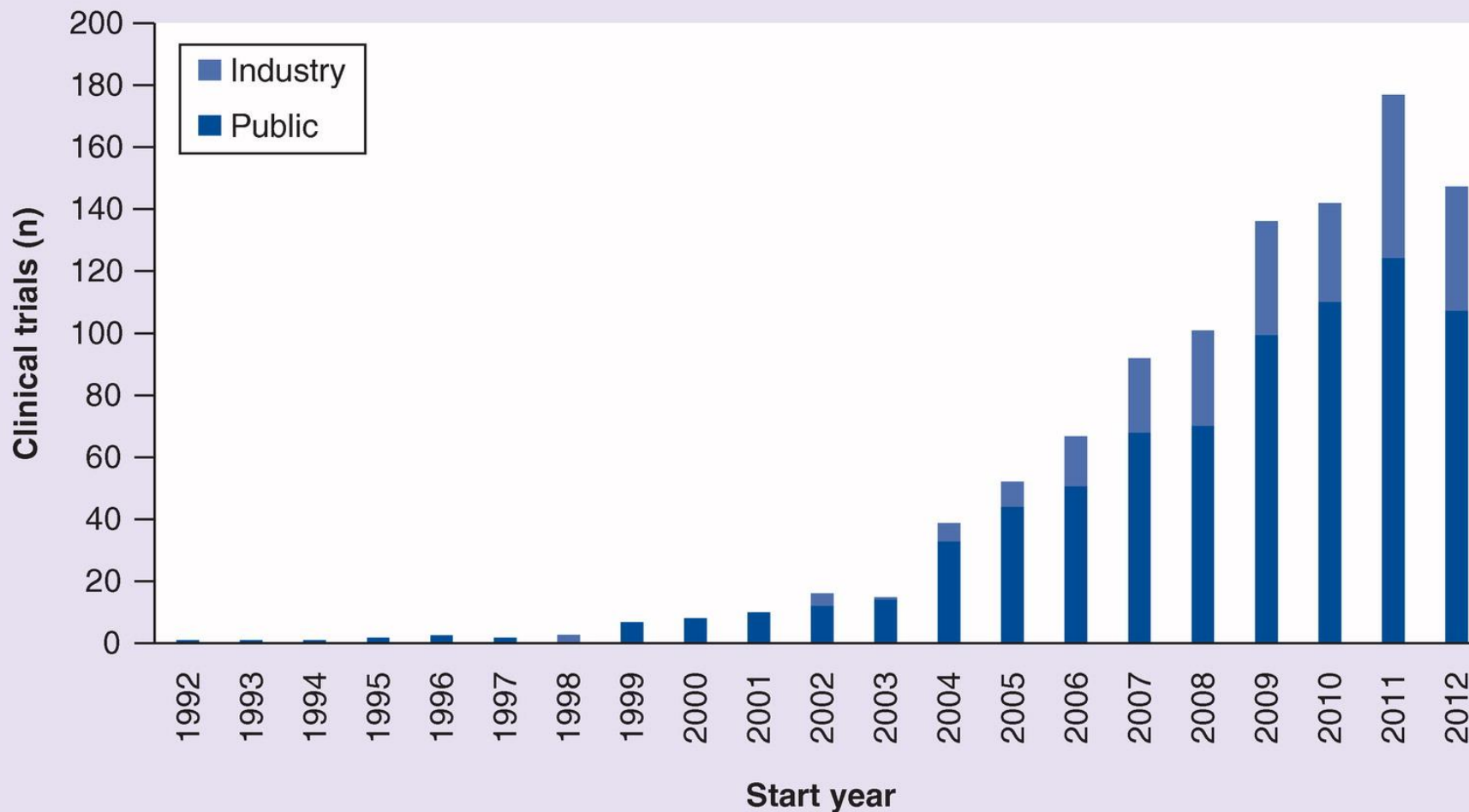
Клинические исследования с биомедицинскими клеточными продуктами



Источники финансирования КИ



Источники финансирования КИ



Matthew D Li, Harold Atkins & Tania Bubela *The global landscape of stem cell clinical trials 2014*

**Крупные игроки на рынке
коммерциализировавшие биомедицинские
клеточные продукты :**

- **Thermo Fisher Scientific**
- **BD Biosciences, a Division of Becton Dickinson**
- **Merck KGaA**
- **Miltenyi Biotec**
- **STEMCELL Technologies**
- **Lonza Group**
- **Clontech (a Takara Bio Company)**
- **GE Healthcare Life Sciences**




Promote Your Listing | Find a CRO | Advertising | About | Contact



Home | Purchase Data | Data Licensing | Drug Pipelines

Est. 2008

167 Stem Cell & Cellular Therapy Companies - Worldwide

 We Have Executive Emails, Mailing Addresses, Employee Numbers, Drug Info & more.



Company	Location	Business Type
	BPG, USA	Doesn't this Premium Listing look great? Make your company stand out!
Cynata Therapeutics	Armadale, VIC, Australia	Stem Cell Manufacturing Technology
CellTherapies	East Melbourne, Australia	Cellular Therapies
Living Cell Technologies	Melbourne, VIC, Australia	Regenerative Medicine



SOLABS QM
INTEGRATED & SCALABLE
EQMS BUILT FOR THE
LIFE SCIENCES

Increase Control & Visibility

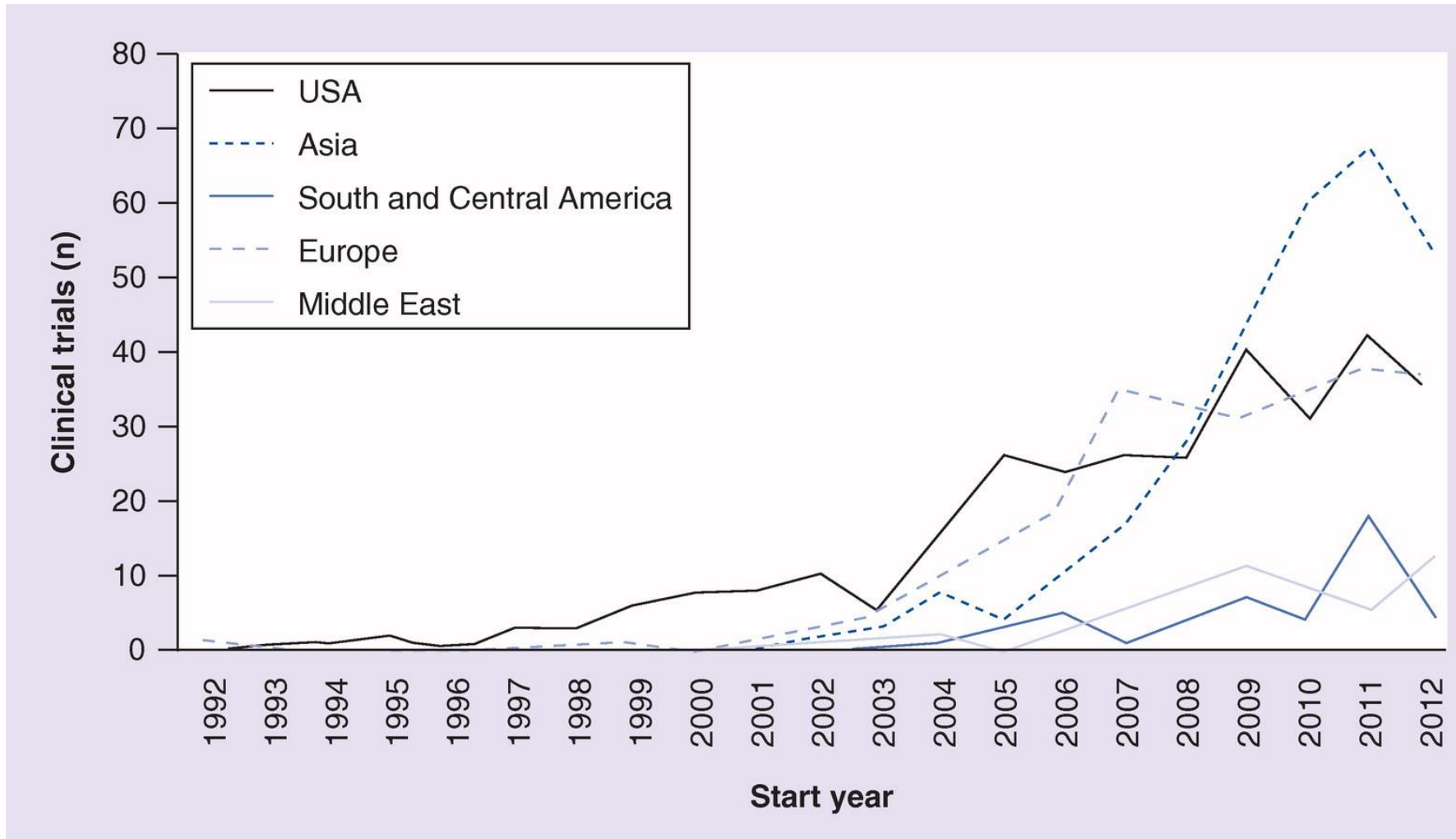
Clinical research on regenerative medicine (2014 – 2015)

**So far 13 Projects
€74.3 Million**

Project Acronym	Area covered/Condition	Approach/Technology
TREGeneration	GvHD (chronic)	Allogeneic Treg lymphocytes
RETHRIM	GvHD (acute)	Allogeneic MSC (bone marrow-derived)
SCIENCE	Ischemic heart disease	Allogeneic adipose-derived MSC
ADIPOA2	Osteoarthritis	Autologous adipose-derived MSC
SC0806	Spinal cord injury	Recombinant growth factor + device
ARISE	Heart valve	Allogeneic decellularized aortic valve
NISCI	Spinal cord injury	Antibodies against Nogo-A
BOOSTB4	Osteogenesis imperfecta	Allogeneic MSC (fetal-derived)
RESSTORE	Stroke	Allogeneic adipose-derived MSC
SEPCELL	Sepsis	Allogeneic adipose-derived MSC
TETRA	Trachea (severe airway disease)	Autologous MSC + decellularized trachea scaffold
BetaCellTherapy	Type-1 diabetes	Encapsulated progenitor cells (hESC-derived)
BIO-CHIP	Knee cartilage injury	Autologous nasal chondrocytes

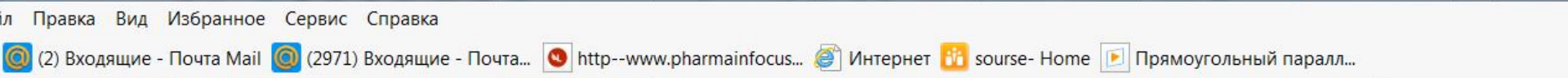
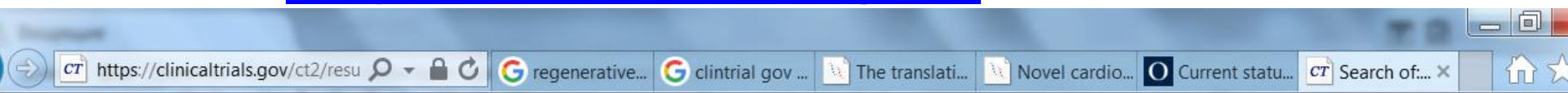
"To allow an adequate coverage in the field of regenerative medicine, proposals should take into account the projects previously funded under this topic in Horizon 2020"

Клинические исследования с биомедицинскими клеточными продуктами



Stem Cell Clinical Trials

<http://clinicaltrials.gov/> 31 05 2017

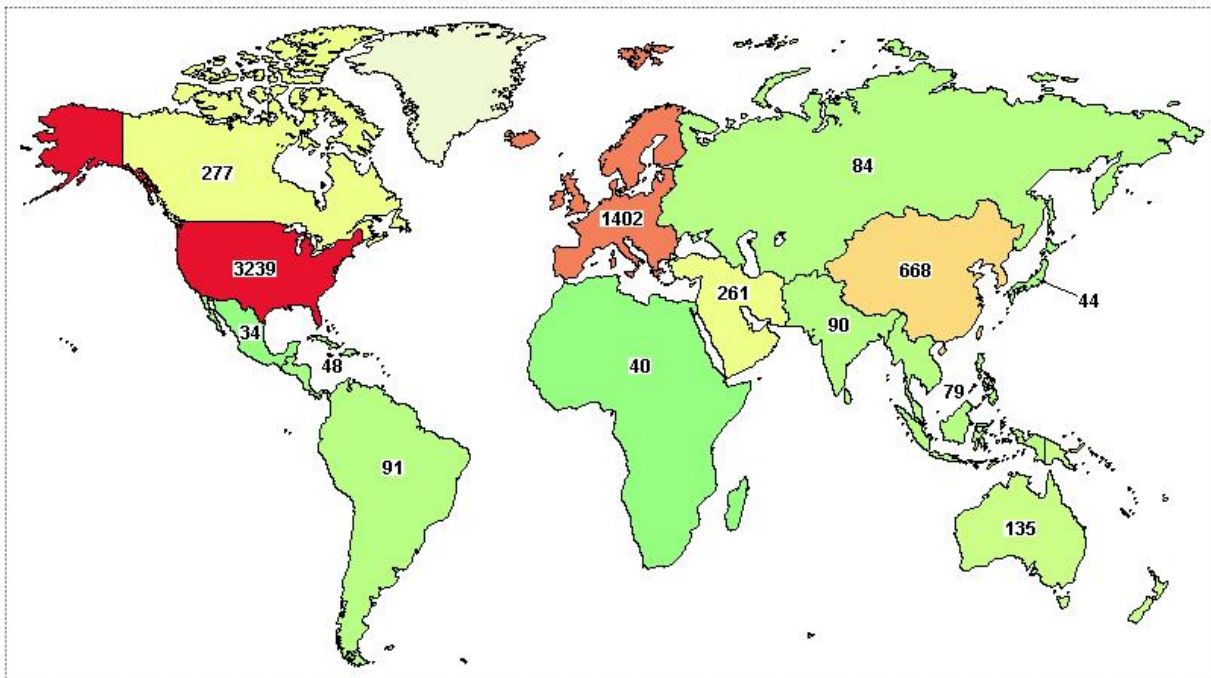


List By Topic On Map Search Details

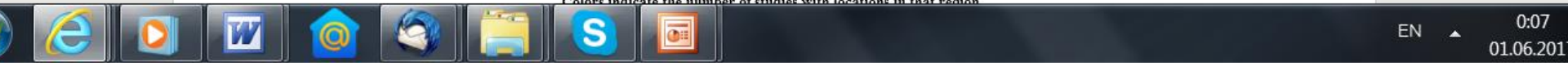
6102 studies found, shown on map.

A similar map is available for all studies in ClinicalTrials.gov

Click on the map below to show a more detailed map (when available) or search for studies (when map not available).



Colors indicate the number of studies with locations in that region



Stem Cell Clinical Trials

CHГ <http://clinicaltrials.gov/> 31 05 2017

Правка Вид Избранное Сервис Справка

(2) Входящие - Почта Mail (2971) Входящие - Почта... http--www.pharmainfocus... Интернет source- Home Прямоугольный паралл...

List By Topic On Map Search Details

6102 studies found, shown on map.
A similar map is available for all studies in ClinicalTrials.gov
Click on the map below to show a more detailed map (when available) or search for studies (when map not available).

Stem Cell Clinical Trials

РФ <http://clinicaltrials.gov/> 31 05 2017

22 studies found for: stem cell | Open Studies | Russian Federation
Modify this search | How to Use Search Results

List By Topic On Map Search Details

+ Show Display Options Download Subscribe to RSS

Only show open studies

Rank	Status	Study
1	Recruiting	"ESTIMATION Study" for Endocardial Mesenchymal Stem Cells Implantation in Patients After Acute Myocardial Infarction Conditions: Acute Myocardial Infarction; Heart Failure Intervention: Procedure: PCI and Stem Cells or Placebo injections Phase: Phase 3 Sponsor: Meshalkin Research Institute of Pathology of Circulation
2	Recruiting	Safety and Efficacy of Allogeneic Mesenchymal Stem Cells in Patients With Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease Conditions: Idiopathic Interstitial Pneumonia; Interstitial Lung Disease; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Interventions: Drug: Bone marrow mesenchymal stem cells; Drug: Placebo Phases: Phase 1 / Phase 2 Sponsor: Federal Research Clinical Center of Federal Medical & Biological Agency, Russia
3	Not yet	Autologous Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells for Atrophic Endometrium in Patients With Repeated

EN 0:10 01.06.2017

Stem Cell Clinical Trials

Текущие КИ РФ <http://clinicaltrials.gov/>

31 05 2017 22 КИ из которых 13 КИ это академические КИ

22 studies found for: stem cell | Open Studies | Russian Federation
Modify this search | How to Use Search Results

List By Topic On Map Search Details

+ Show Display Options Download Subscribe to RSS

Only show open studies

Rank	Status	Study
1	Recruiting	"ESTIMATION Study" for Endocardial Mesenchymal Stem Cells Implantation in Patients After Acute Myocardial Infarction Conditions: Acute Myocardial Infarction; Heart Failure Intervention: Procedure: PCI and Stem Cells or Placebo injections Study Type: Interventional Phase: Phase 3 Sponsor: Meshalkin Research Institute of Pathology of Circulation
2	Recruiting	Safety and Efficacy of Allogeneic Mesenchymal Stem Cells in Patients With Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease Conditions: Idiopathic Interstitial Pneumonia; Interstitial Lung Disease; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Interventions: Drug: Bone marrow mesenchymal stem cells; Drug: Placebo Study Type: Interventional Phases: Phase 1 / Phase 2 Sponsor: Federal Research Clinical Center of Federal Medical & Biological Agency, Russia

Схема разработки биомедицинского клеточного продукта

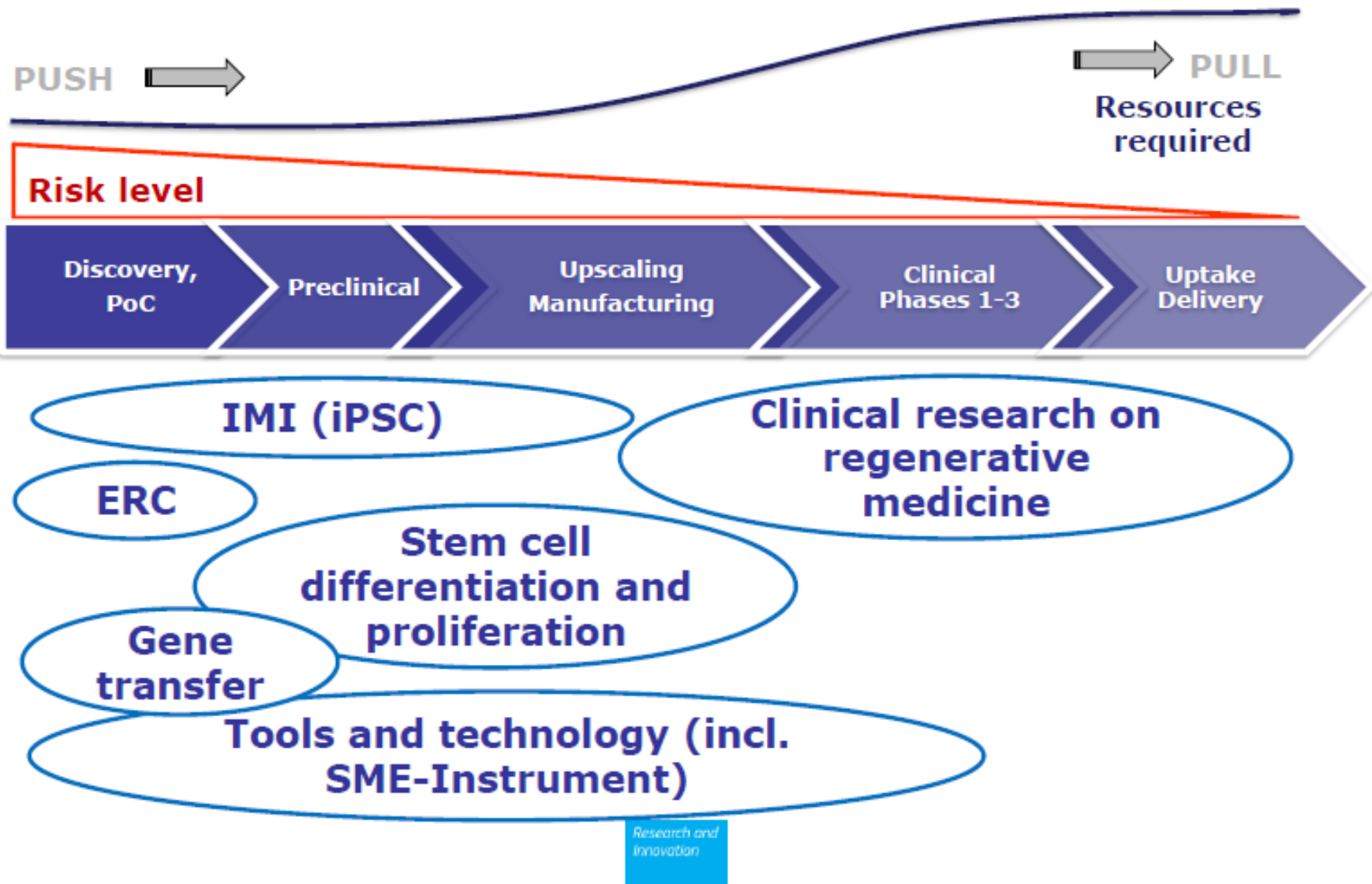
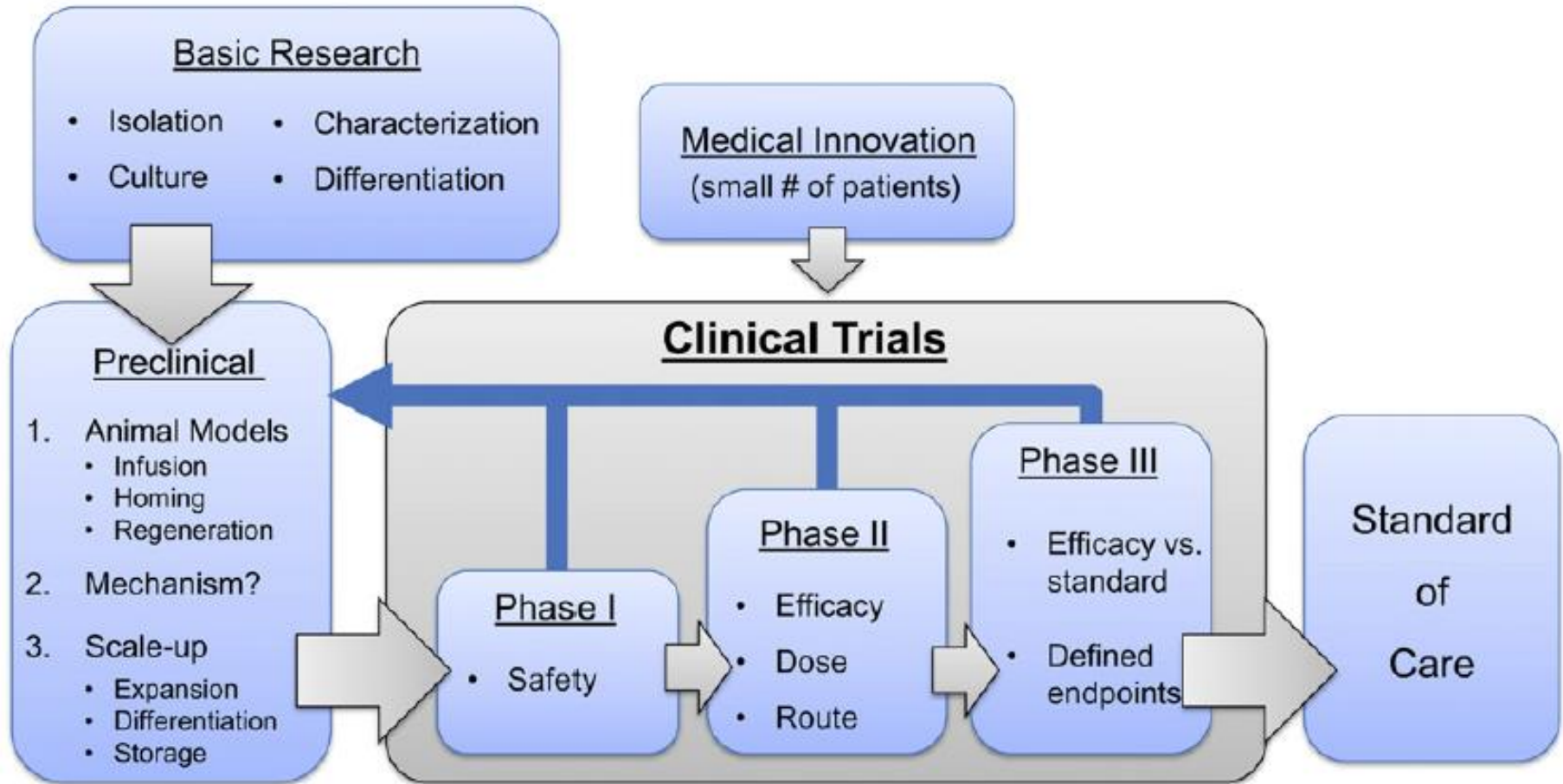
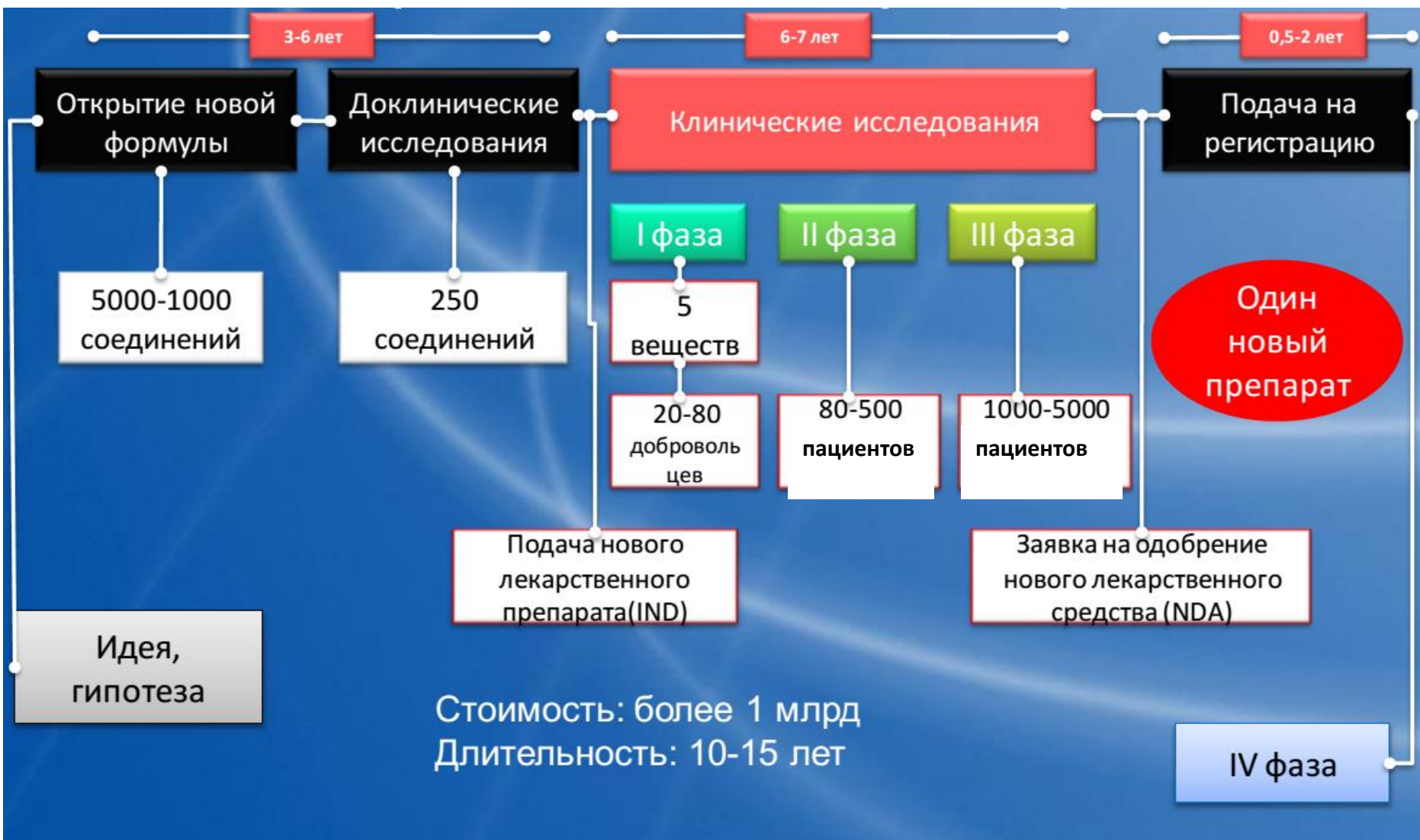


Схема разработки биомедицинского клеточного продукта



Цикл разработки одного лекарственного препарата



Стандарт Клинических Исследований



Соответствие исследования этому стандарту говорит о публичном соблюдении:

- прав участников исследования;
- правил по обеспечению их безопасности;
- стремления к ненанесению вреда;
- требований к достоверности исследований.

Особенности ранних фаз КИ биомедицинского клеточного продукта

- ✓ Большинство клинических исследований финансируются академическими институтами или маленькими- средними биотехнологическими компаниями.
- ✓ В фазе I клинического исследования не участвуют здоровые добровольцы .
- ✓ Общее количество пациентов участвующих клинических исследованиях меньше чем в фармакологических проектах
 - фаза I 10-40 пациентов
 - фаза II 20-100 пациентов
 - фаза III 120 -500 пациентов
- ✓ Однократное введение стволовых клеток пациентам, включенным в клинические исследования.
- ✓ Предпочтительно последовательное включение пациентов для контроля нежелательных явлений и контроля рисков.

Особенности ранних фаз КИ биомедицинского клеточного продукта

специфические биологические особенности и риски применения клеточных продуктов:

- - гетерогенность и возможность риска неадекватной дифференцировки стволовых клеток в опухоль (тератому) и тд..
- механизм действия и пути миграции стволовых клеток часто не предсказуемы .
- микробиологическая контаминация .
- вариабельность доноров ведет к различному ответу на терапию в плане эффективности и иммунного ответа, симптомов.
- риски самих хирургических манипуляций при проведении терапии стволовыми клетками.

Особенности ранних фаз КИ биомедицинского клеточного продукта

Необходимость формирования жесткой программы мониторинга нежелательных эффектов, четких критериев приостановки и прекращения исследования.

Важен период последующего наблюдения с мониторингом показателей эффективности и безопасности после завершения клинического исследования .

- **Глобализация клинических исследований**
- **Межрегиональные различия**
 - **исходные характеристики пациентов**
 - **различные исходы**
- **Увеличение числа неудачных исследований на поздних фазах разработки**
- **Инспекции FDA**

Geographic variation in heart failure trials: time for scepticism?

Bertram Pitt^{1,*} and Mihai Gheorghiade²

¹University of Michigan School of Medicine, Ann Arbor, MI, USA; and ²Center of Cardiac Innovation, Northwestern Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA

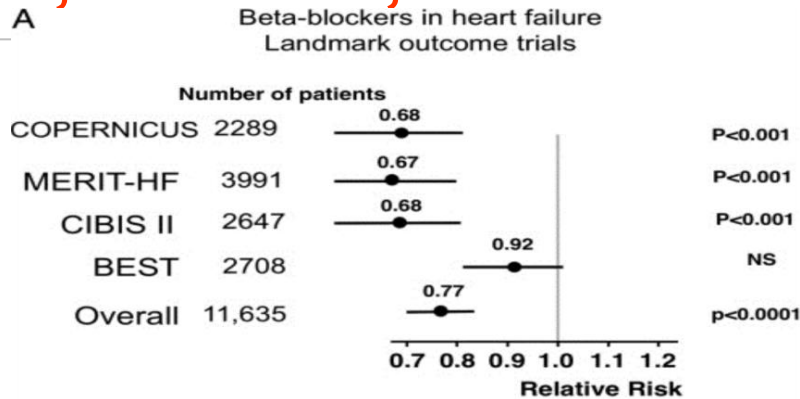
This editorial refers to ‘International differences in clinical characteristics, management, and outcomes in acute heart failure patients: better short-term outcomes in patients enrolled in Eastern Europe and Russia in the PROTECT trial,’ by R.J. Mentz *et al.*, published in this issue on pages 614–624.

Randomized trials that affect regulatory approval, guideline, and third party payer considerations in patients with cardiovascular disease have increasingly required a relatively large number of patients and reliance upon geographic locations around the world. The reasons for inclusion of geographic locations around the world in these large-scale studies varies but, in general, these are related to speed of recruitment and costs. Centres in several parts of the world such as Eastern Europe have a relatively lower cost per site and a record of relatively rapid recruitment. The wide geographic and ethnic spectrum of patients in these large-scale trials has important advantages beyond ease of recruitment and costs, including worldwide applicability of results and impact upon global health. There are, however, disadvantages, including increased patient heterogeneity and the number of sites, often with a low number of patients per site.^{1–3} These disadvantages are of particular concern in designing and interpreting trials in patients with heart failure (HF). Trials of new strategies in patients with myocardial infarction

Mentz *et al.*⁷ have analysed data from the PROTECT trial in which 2033 patients with acute HF and renal dysfunction hospitalized at 173 sites in 17 countries were randomized to rolofylline or placebo in an attempt to explore the implications of geographic distribution. They noted significant geographic differences in baseline characteristics, HF phenotype, in-hospital diuretic and vasodilator strategies, and length of stay. Following multivariable adjustment, region was an independent predictor of the risk of mortality/hospitalization at 60 days, with a then lowest risk in Russia vs. Western Europe (HR 0.39) because of lower re-hospitalization, but little difference in long-term mortality. They comment on the clinical implications of these findings and emphasize that after risk adjustment re-hospitalization rather than mortality was the driving factor for geographic differences in composite outcomes and note that these findings are consistent with previous studies showing a poor correlation between re-hospitalization and mortality.^{1,4–6}

While the geographic variations noted by Mentz *et al.*⁷ and others^{1,4–6} in patients with HF clearly influence the rate of re-hospitalizations, they may also influence mortality. For example, in the Everest trial that enrolled 4,133 patients hospitalized with worsening chronic HF and a reduced ejection fraction the mortality was 30% in North America compared with 20% in Eastern Europe.¹ In the recent TOPCAT trial⁸ evaluating the role of spironolac-

Влияние региональных различий на исход в ММКИ по лечению ХСН бета блокаторами: BEST ; CIBIS-II ; COPERNICUS; MERIT-HF.



Major β -Blocker Trials

(A) Overall results. (B) The United States versus the rest of the world (ROW). BEST = β -Blocker Evaluation of Survival Trial; CIBIS-II = Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study; COPERNICUS = Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival trial; MERIT-HF = Metoprolol Controlled-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure.

Continental Differences in Clinical Characteristics, Management, and Outcomes in Patients Hospitalized With Worsening Heart Failure

Results From the EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan) Program

John E. A. Blair, MD,* Faiez Zannad, MD,† Marvin A. Konstam, MD, FACC,‡ Thomas Cook, PhD,§ Brian Traver, MS,§ John C. Burnett, JR, MD,|| Liliana Grinfeld, MD, FACC,¶ Holly Krasa, MS,# Aldo P. Maggioni, MD,** Cesare Orlandi, MD, FACC,# Karl Swedberg, MD, PhD, FACC,†† James E. Udelson, MD, FACC,‡ Christopher Zimmer, MD,# Mihai Gheorghiu, MD, FACC,* for the EVEREST Investigators

Chicago, Illinois; Nancy, France; Boston, Massachusetts; Madison, Wisconsin; Rochester, Minnesota; Buenos Aires, Argentina; Rockville, Maryland; Florence, Italy; and Gothenburg, Sweden

Objectives

Our aim was to examine continental and regional differences in baseline characteristics and post-discharge clinical outcomes in the EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan) trial.

Background

Continental and regional differences in clinical trials of acute heart failure syndromes (AHFS) have not been well studied.

Methods

We analyzed data from the EVEREST trial, which randomized 4,133 patients hospitalized for worsening (HF) and left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ to oral tolvaptan, a vasopressin antagonist, or placebo and followed for a median of 9.9 months. Baseline characteristics, mortality, and outcomes were analyzed across North America (n = 1,251), South America (n = 688), Western Europe (564 patients), and Eastern Europe (n = 1,619).

Results

There were major differences between the 4 groups in the severity, etiology, and management of HF. Unadjusted 1-year mortality and cardiovascular mortality/HF hospitalization were 30.4% and 52.5% in North America, 27.2% and 41.6% in South America, 27.1% and 47.3% in Western Europe, and 20.5% and 35.3% in Eastern Europe. After adjustment, South American patients had the highest overall mortality (hazard ratio: 1.42, 95% confidence interval: 1.15 to 1.76), while Eastern European patients had the lowest cardiovascular death and HF hospitalization rate (hazard ratio: 0.84, 95% confidence interval: 0.73 to 0.97), compared with patients in North America.

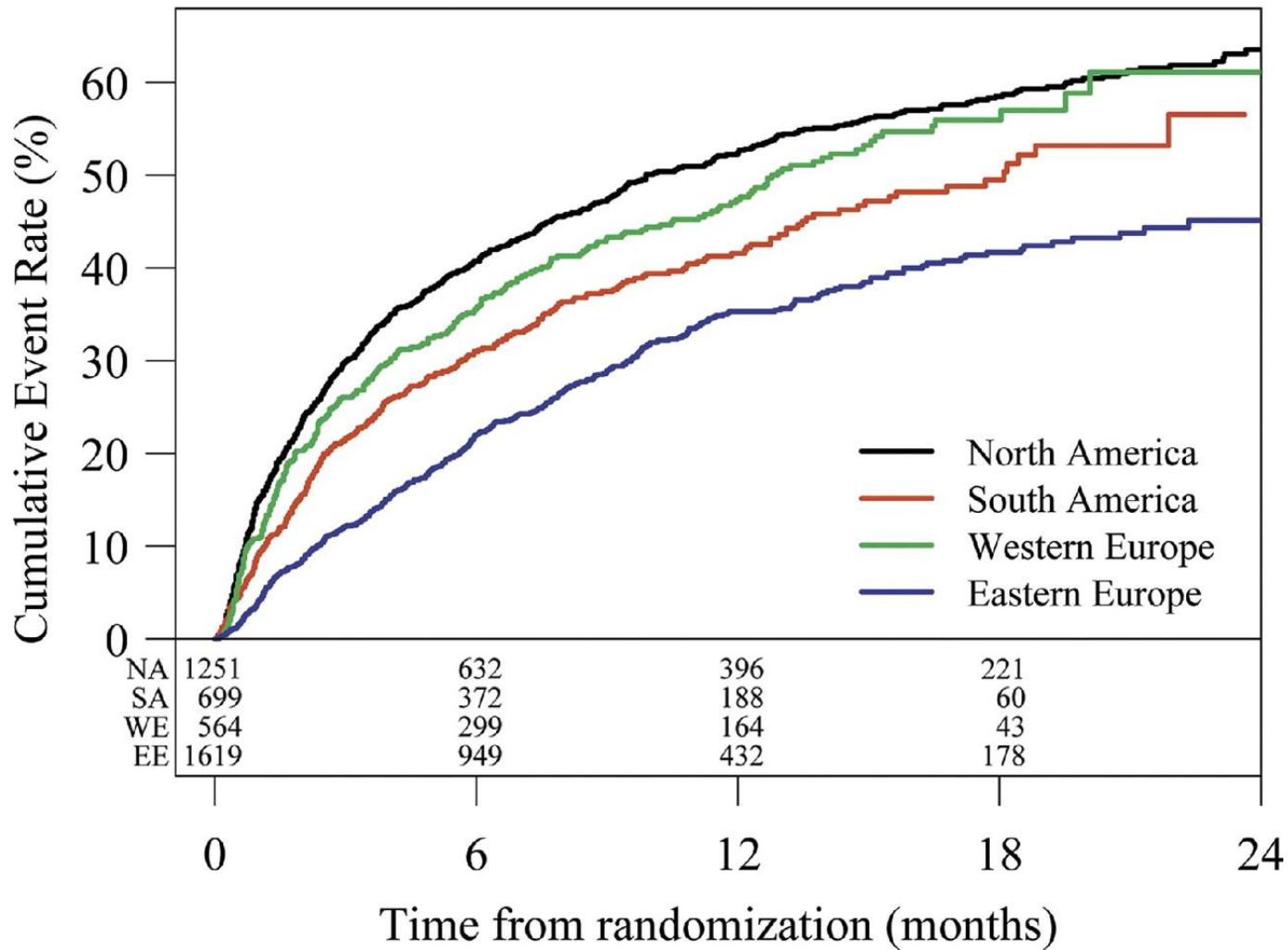
Conclusions

Major continental and regional differences in HF severity, etiology, and management exist among AHFS patients

EVEREST

- В исследовании EVREST, пациенты госпитализированные с острой сердечной недостаточностью (СН) с систолической дисфункцией на стандартной терапии были рандомизированы в группу Толваптана или плацебо.
- Программа EVEREST показала, что антагонист вазопрессина Толваптан, добавленный к стандартной терапии, привёл к улучшению некоторых, но не всех, признаков и симптомов СН во время госпитализации по сравнению с плацебо; **препарат не оказал достоверного влияния на улучшение долгосрочного прогноза у больных с острой сердечной недостаточностью.**

Анализ Каплана-Мейера для совокупной смертности по регионам



Blair, J. E.A. и другие J Am Coll Cardiol 2008;52:1640-1648

EVEREST ретроспективный анализ:

	NA n = 1251	SA n = 699	WE n = 564	EE n = 1619
BASELINE CHARACTERISTICS				
Sex, % male	74.7	74.5	79.1	72.5
Age, years ± SD	67.5 ± 12.8	62.2 ± 12.4	68.9 ± 11.3	64.9 ± 10.5
Etiology, % ischemic	65.8	38.5	59.8	78.6
Ejection Fraction, % ± SD	24.5 ± 8.5	26.0 ± 7.39	27.2 ± 7.7	30.5 ± 7.1
Hypertension, %	78.7	69.5	54.2	71.5
Diabetes, %	51.6	29.9	42.5	31.2
Chronic Renal Insufficiency, %	47.2	15.9	37.1	12.2
Prior Myocardial Infarction, %	55.6	29.5	48.9	56.3
3 MONTH K-M ESTIMATE				
Death, % (95% CI)	11.4 (9.63-13.2)	11.3 (8.94-13.6)	12.1 (9.36-14.8)	6.8 (5.53-8.0)
CV Hospitalization, % (95% CI)	30.8 (28.1-33.4)	20.3 (17.2-23.3)	23.4 (19.7-27.0)	11.7 (10.1-13.3)
Death/CV Hospitalization, % (95% CI)	36.3 (33.5-38.9)	26.7 (23.3-29.9)	30.7 (26.8-34.4)	16.1 (14.3-17.9)
1 YEAR K-M ESTIMATE				
Death, % (95% CI)	30.4 (27.6-33.1)	27.2 (23.3-30.8)	27.1 (23.0-31.1)	20.5 (18.1-22.8)
CV Hospitalization, % (95% CI)	54.8 (51.6-57.8)	42.8 (38.4-47.0)	46.9 (41.9-51.5)	34.6 (31.6-37.4)
Death/CV Hospitalization, % (95% CI)	62.9 (59.9-65.6)	51.0 (46.6-54.9)	55.8 (51.1-60.1)	42.7 (39.7-45.5)

EVEREST ретроспективный анализ, авторский обзор:

Данные исследования показали, что, несмотря на усилия подобрать довольно однородную популяцию пациентов, имелись важные межрегиональные различия в этиологии, тяжести течения, лечения и исходах у больных с острой сердечной недостаточностью.

Результаты исследований могут различаться в зависимости от региона и это тяжело контролировать.

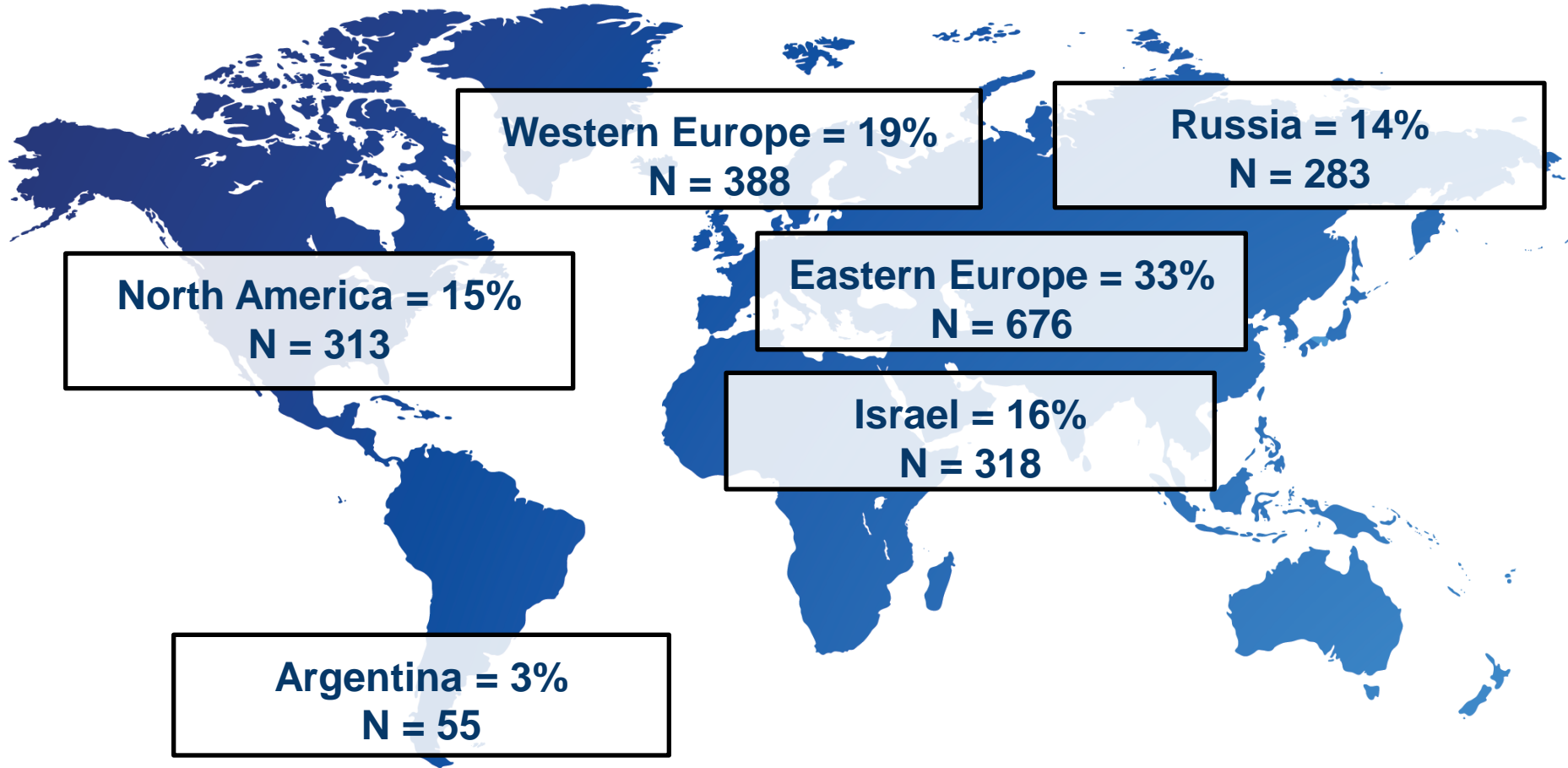
Будущие исследования синдрома острой сердечной недостаточности должны принимать во внимание эти континентальные и региональные различия и, возможно, стратифицировать рандомизацию основываясь на континенте или регионе, когда это целесообразно и на анализе данных отдельно.

Межрегиональные различия при лечении сердечной недостаточности во время госпитализации при острой сердечной недостаточности: Результаты исследования PROTECT

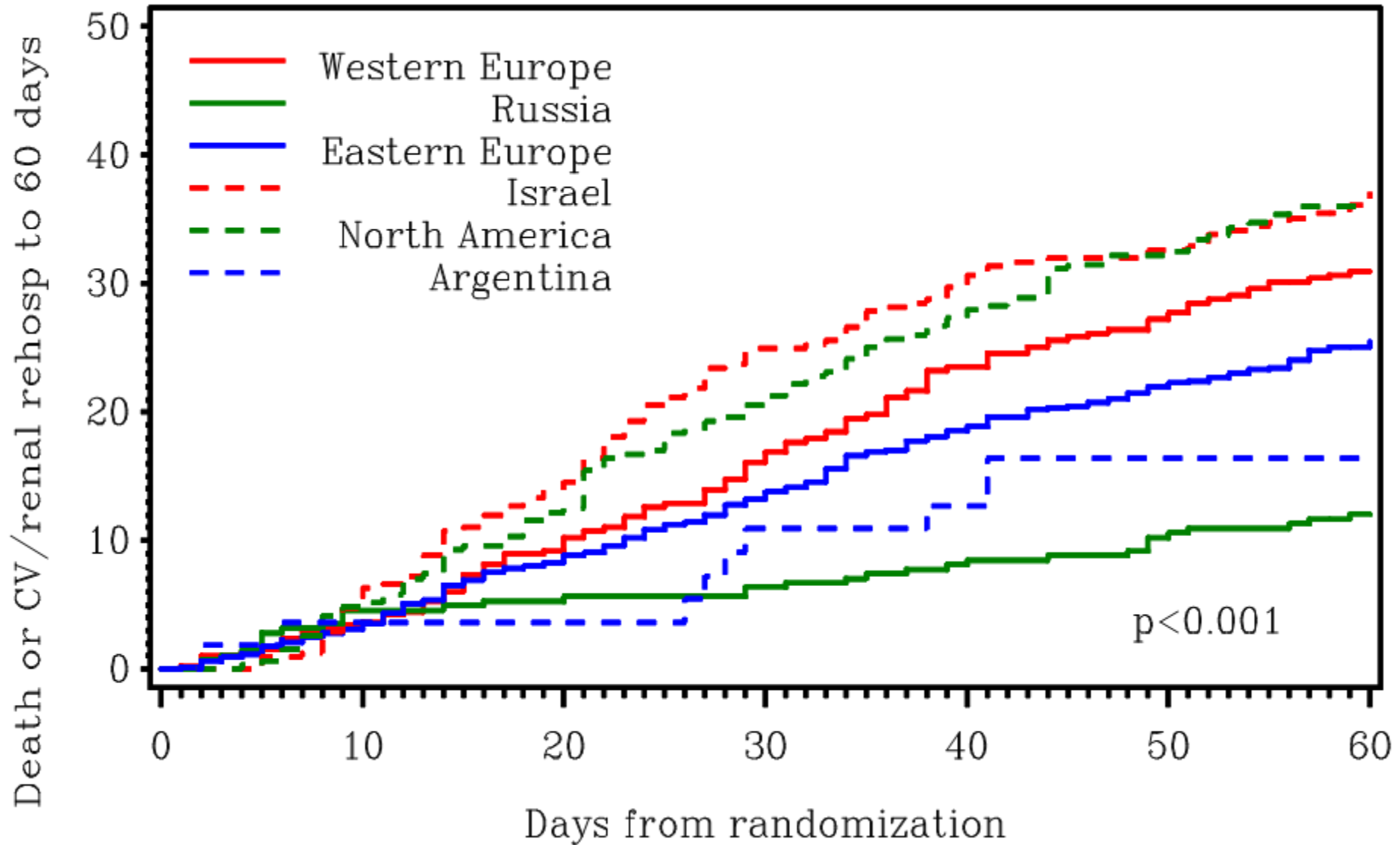
- Плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование антагониста рецепторов аденозина (ролофиллин).
- 2033 пациентов
- Допускаются пациенты с острой СН и дисфункцией почек
- Включались пациенты независимо от ФВ ЛЖ
- Набор между 2007-2009
- 173 центров в 17 странах
- Нейтральная для первичной конечной точки изменения симптомов и признаков, клинического состояния и функции почек через семь дней
- Ролофиллин: увеличение числа эпилептиформных припадков и инсультов

Enrollment

2033 patients
17 Countries & 173 Sites



Death or CV/Renal Hosp (60 d)



**У пациентов из РФ наблюдалось
61 % снижение риска
госпитализаций в сравнении с
пациентами из Западной Европы.**

Regional Variation in Patients and Outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial

Marc A. Pfeffer, MD, PhD; Brian Claggett, PhD; Susan F. Assmann, PhD; Robin Boineau, MD; Inder S. Anand, MD; Nadine Clausell, MD, PhD; Akshay S. Desai, MD, MPH; Rafael Diaz, MD; Jerome L. Fleg, MD; Ivan Gordeev, MD; John F. Heitner, MD; Eldrin F. Lewis, MD, MPH; Eileen O'Meara, MD; Jean-Lucien Rouleau, MD; Jeffrey L. Probstfield, MD; Tamaz Shaburishvili, MD, PhD; Sanjiv J. Shah, MD; Scott D. Solomon, MD; Nancy K. Sweitzer, MD, PhD; Sonja M. McKinlay, PhD; Bertram Pitt, MD

Background—Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction assigned to spironolactone did not achieve a significant reduction in the primary composite outcome (time to cardiovascular death, aborted cardiac arrest, or hospitalization for management of heart failure) compared with patients receiving placebo. In a post hoc analysis, an \approx 4-fold difference was identified in this composite event rate between the 1678 patients randomized from Russia and Georgia compared with the 1767 enrolled from the United States, Canada, Brazil, and Argentina (the Americas).

Methods and Results—To better understand this regional difference in clinical outcomes, demographic characteristics of these populations and their responses to spironolactone were explored. Patients from Russia/Georgia were younger, had less atrial fibrillation and diabetes mellitus, but were more likely to have had prior myocardial infarction or a hospitalization for heart failure. Russia/Georgia patients also had lower left ventricular ejection fraction and creatinine but higher diastolic blood pressure (all $P<0.001$). Hyperkalemia and doubling of creatinine were more likely and hypokalemia was less likely in patients receiving spironolactone in the Americas with no significant treatment effects in Russia/Georgia. All clinical event rates were markedly lower in Russia/Georgia, and there was no detectable impact of spironolactone on any outcomes. In contrast, in the Americas, the rates of the primary outcome, cardiovascular death, and hospitalization for heart failure were significantly reduced by spironolactone.

Conclusions—This post hoc analysis demonstrated greater potassium and creatinine changes and possible clinical benefits with spironolactone in patients with heart failure and preserved ejection fraction from the Americas.

Clinical Trial Registration—URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT00094302.

(*Circulation*. 2014;131:00-00.)

Key Words: heart failure ■ randomized controlled trials ■ spironolactone

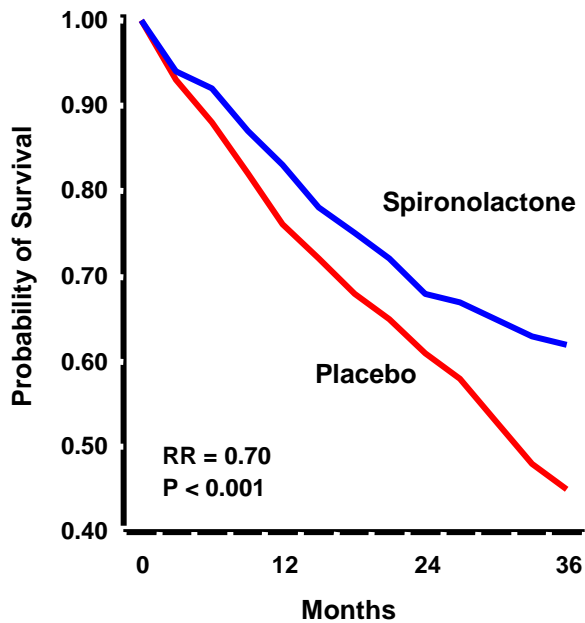
Despite uniform inclusion and exclusion criteria, some variation in the patient population and background demographics is expected within multinational, randomized clinical

results understood to be the most reliable.¹⁴⁻¹⁷ The randomized, placebo-controlled Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial

RALES

(Severe HFrEF)

30% Risk Reduction

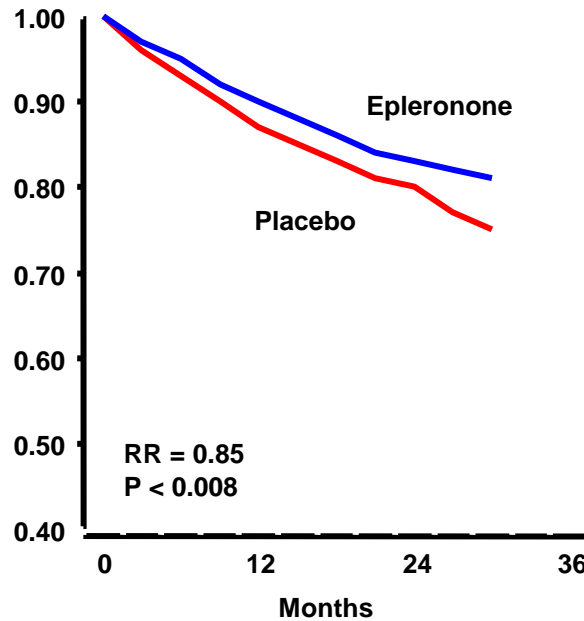


Pitt NEJM 1999

EPHESUS

(Post-MI)

15% Risk Reduction

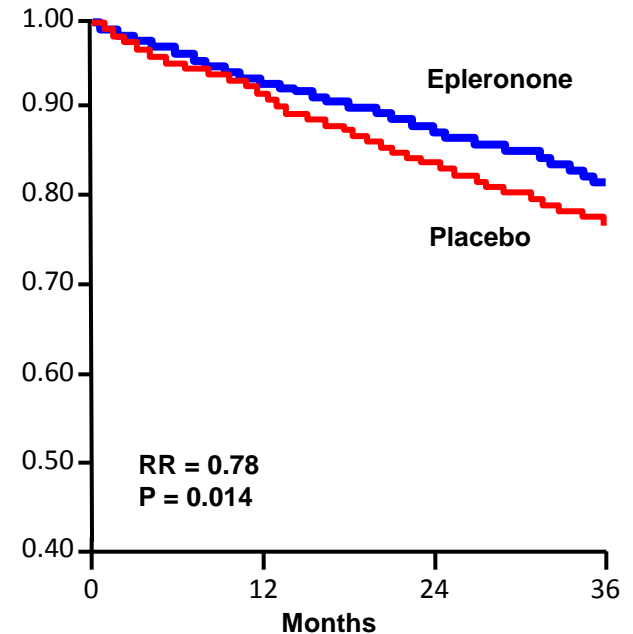


Pitt NEJM 2003

EMPHASIS

(Mild HFrEF)

22% Risk Reduction



Zannad NEJM 2011

Baseline

<i>Variable*</i>	Spironolactone N = 1722	Placebo N = 1723
NYHA Class		
II	63.3%	64.3%
III	33.0%	32.2%
LVEF %	56 (51, 61)	56 (51, 62)
Stratum		
Hosp. for HF	71.5%	71.5%
Natriuretic Peptide**	28.5%	28.5%
Age	69 (61, 76)	69 (61, 76)
Female	52%	51%
Hypertension	91%	92%
Coronary Artery Disease	57%	60%
Myocardial Infarction	26%	26%
Stroke	7%	8%
Atrial Fibrillation	35%	35%
Diabetes Mellitus	33%	32%
Smoking (current)	10%	11%

*Reported as % or median (Q1, Q3)

** (BNP >100 pg/mL or NT-proBNP ≥360 pg/mL)

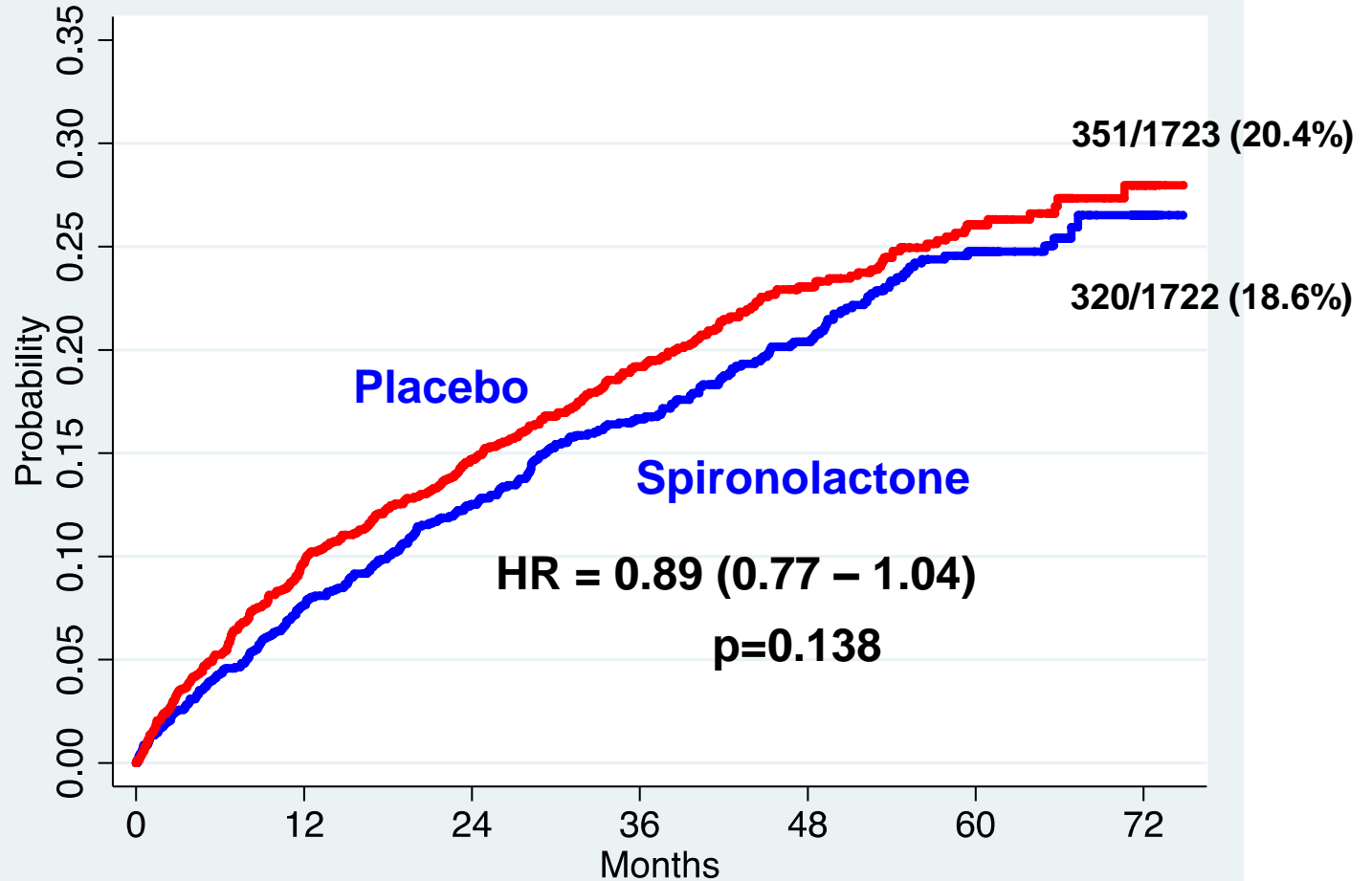
Baseline (2)

<i>Variable*</i>	Spironolactone N = 1722	Placebo N = 1723
Systolic Blood Pressure	130 (120, 139)	130 (120, 140)
Diastolic Blood Pressure	80 (70, 80)	80 (70, 80)
Heart Rate	68 (62, 76)	68 (62, 76)
BMI (kg/m ²)	31 (27, 36)	31 (27, 36)
eGFR (ml/min/1.73m ²)	65 (54, 79)	66 (54, 79)
< 60 (ml/min/1.73m ²)	39%	38%
Serum Potassium (mEq/L)	4.3 (4.0, 4.6)	4.3 (4.0, 4.6)
Hemoglobin (g/dl)	13.2 (12.1, 14.4)	13.3 (12.2, 14.5)
Medications		
ACE-I or ARB	84%	84%
Beta-blocker	78%	77%
Diuretic	81%	82%
Statin	53%	52%
Anticoagulant	23%	22%

*Reported as % or median (Q1, Q3)

1° Outcome

(CV Death, HF Hosp, or Resuscitated Cardiac Arrest)



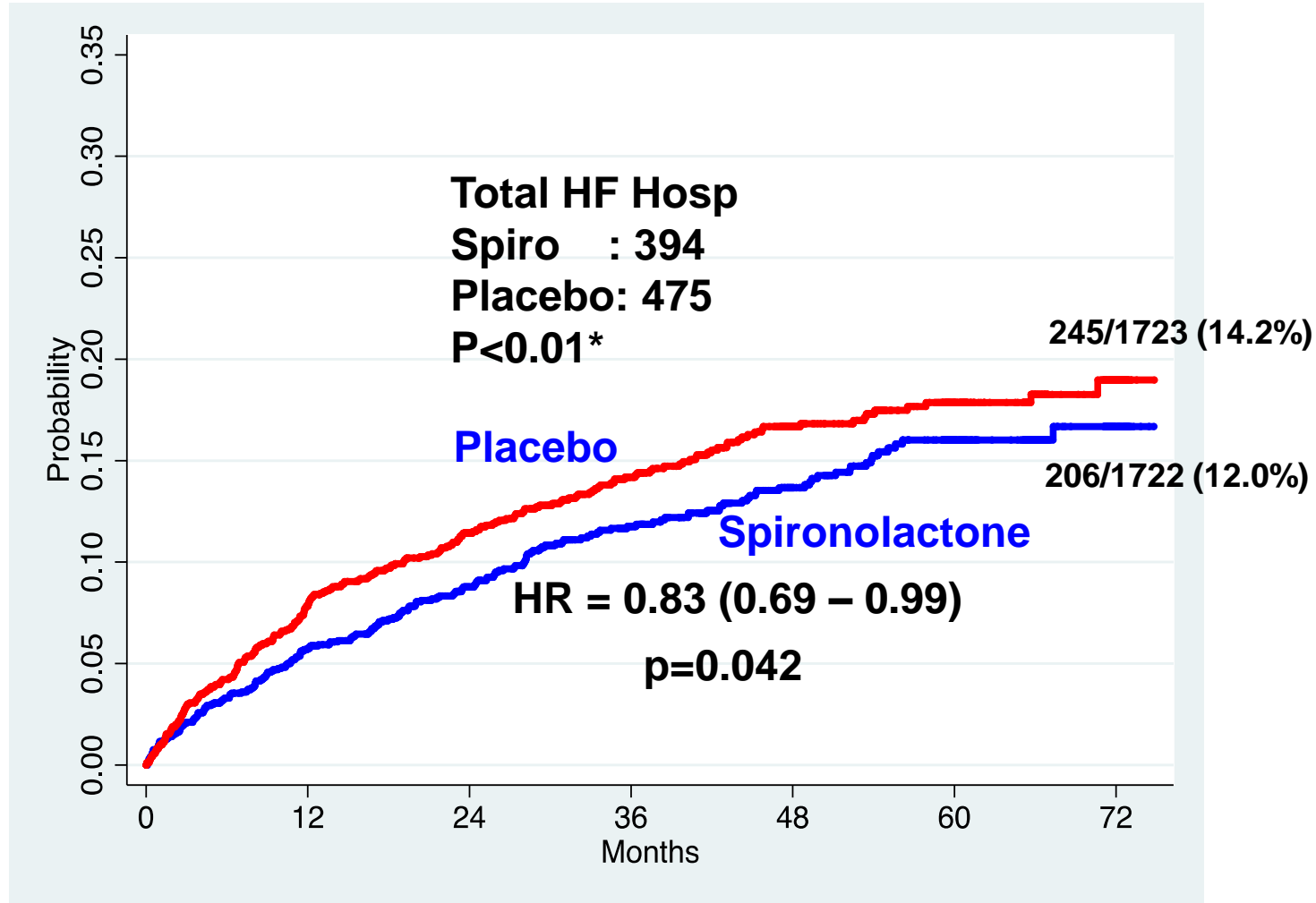
Number at risk

Spiro	1722	1502	1168	870	614	330	53
Placebo	1723	1462	1145	834	581	331	53

1° and Components

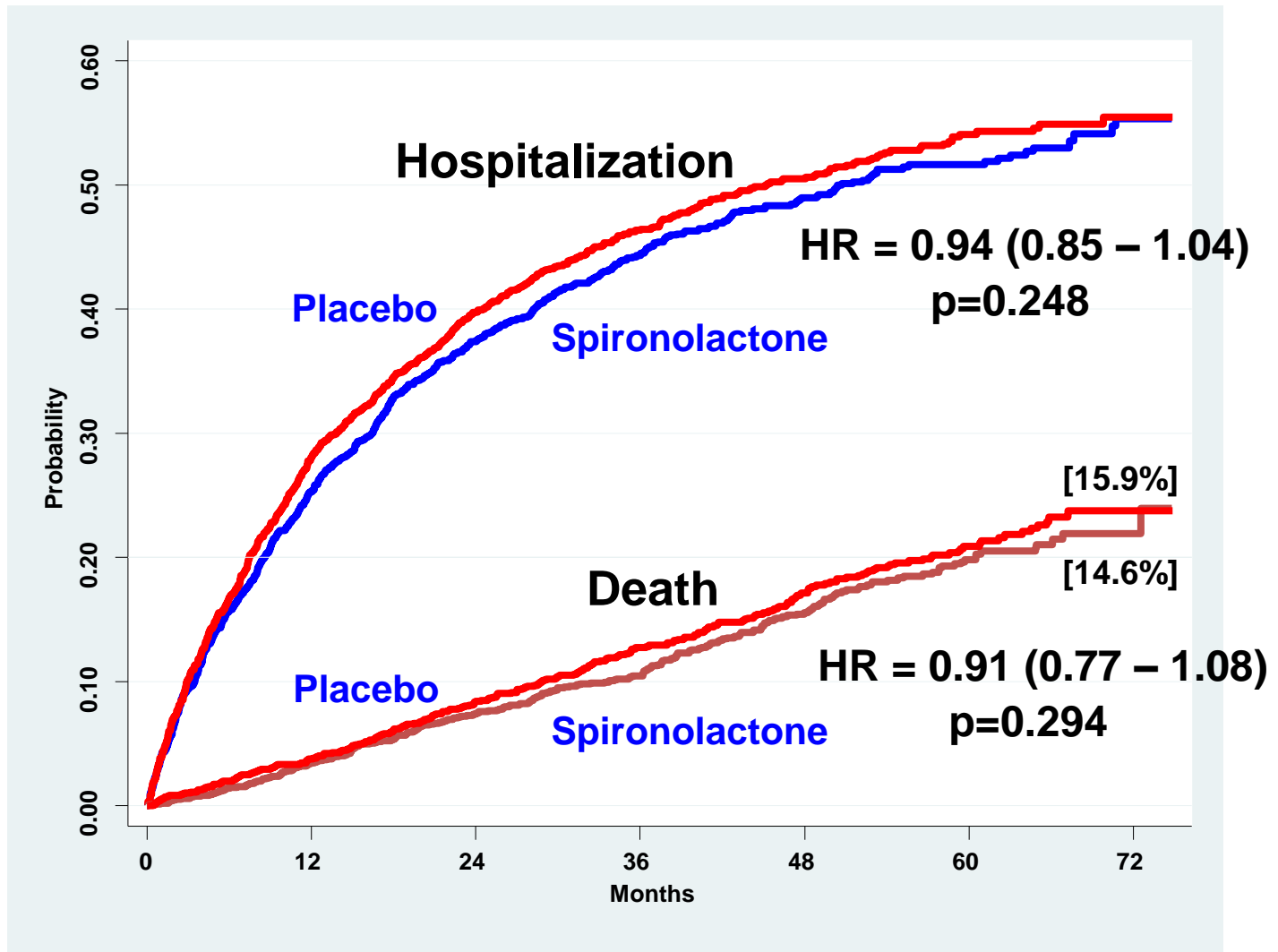
Outcome	# and % of Subjects with Event, and Event Rate		Относительный риск (95% CI) p-value
	Спиронолактон (N = 1722)	Плацебо (N = 1723)	
Первичный результат	320 (18.6%) 5.9/100pt-yr	351 (20.4%) 6.6/100pt-yr	0.89 (0.77-1.04) P=0.138
Primary Components			
Смертность (сердечно – сосуд.)	160 (9.3%) 2.8/100pt-yr	176 (10.2%) 3.1/100pt-yr	0.90 (0.73-1.12) P=0.354
Остановка сердца	3 (<1%) 0.05/100pt-yr	5 (<1%) 0.09/100pt-yr	0.60 (0.14-2.50) P=0.482
Госпитализация (сердечной недостаточности)	206 (12.0%) 3.8/100pt-yr	245 (14.2%) 4.6/100pt-yr	0.83 (0.69-0.99) P=0.042

Heart Failure Hospitalizations



*poisson regression

Deaths, Hospitalization – all causes



Серьёзные Нежелательные Явления(SAEs)

Существенных различий не было обнаружено в:

Количество пациентов

- **спиронолактон 835 (48.5%) vs. плацебо 855 (49.6%)**

или Итоговые отчеты о СНЯ

- **спиронолактон 2395 vs. плацебо 2387**

Но...

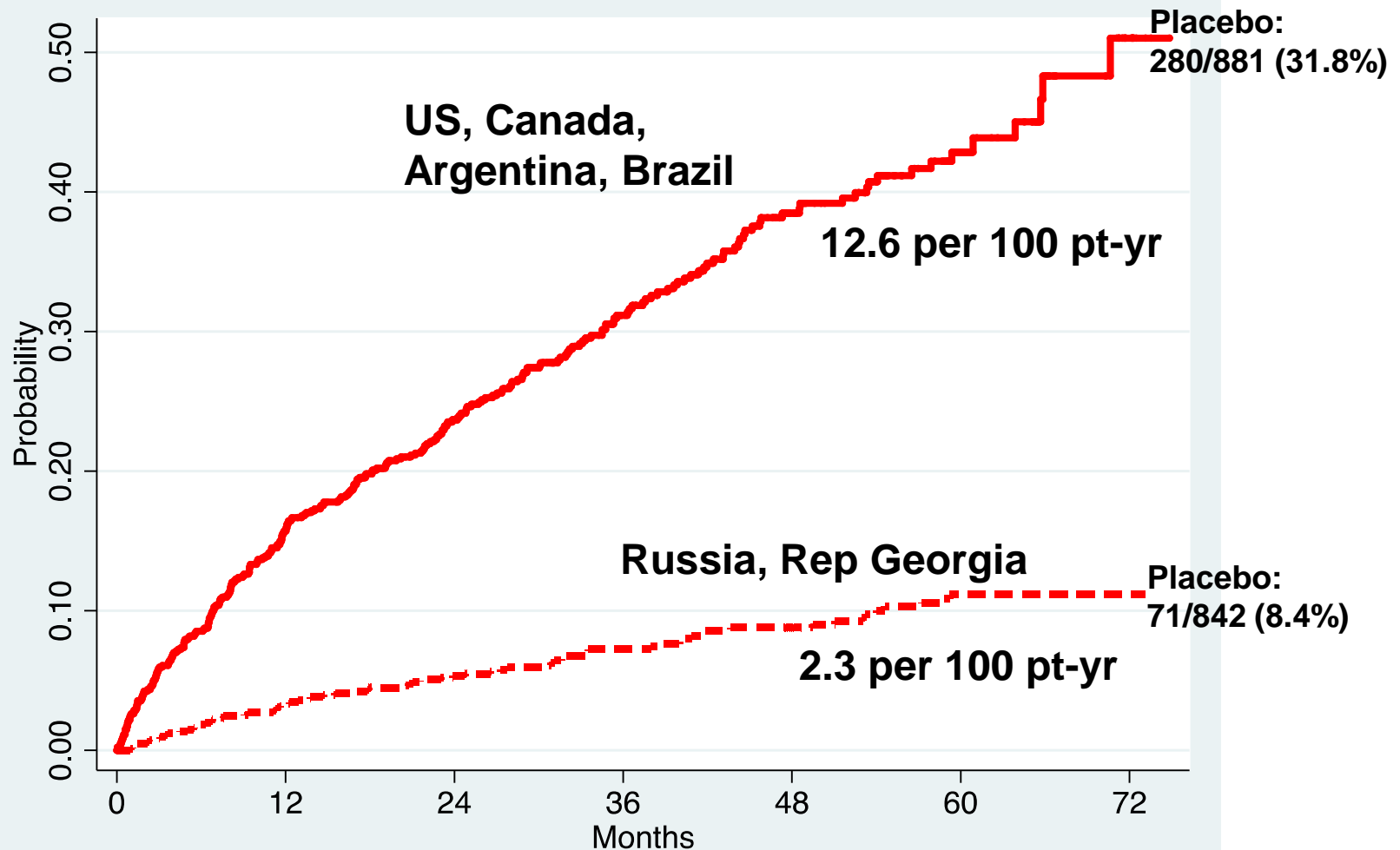
Serum Potassium*

Potassium	Spiro	Placebo	P (chi-sq)
Hyperkalemia (≥ 5.5 mmol/L)	322 (18.7%)	157 (9.1%)	<0.001
Hypokalemia (<3.5 mmol/L)	279 (16.2%)	394 (22.9%)	<0.001

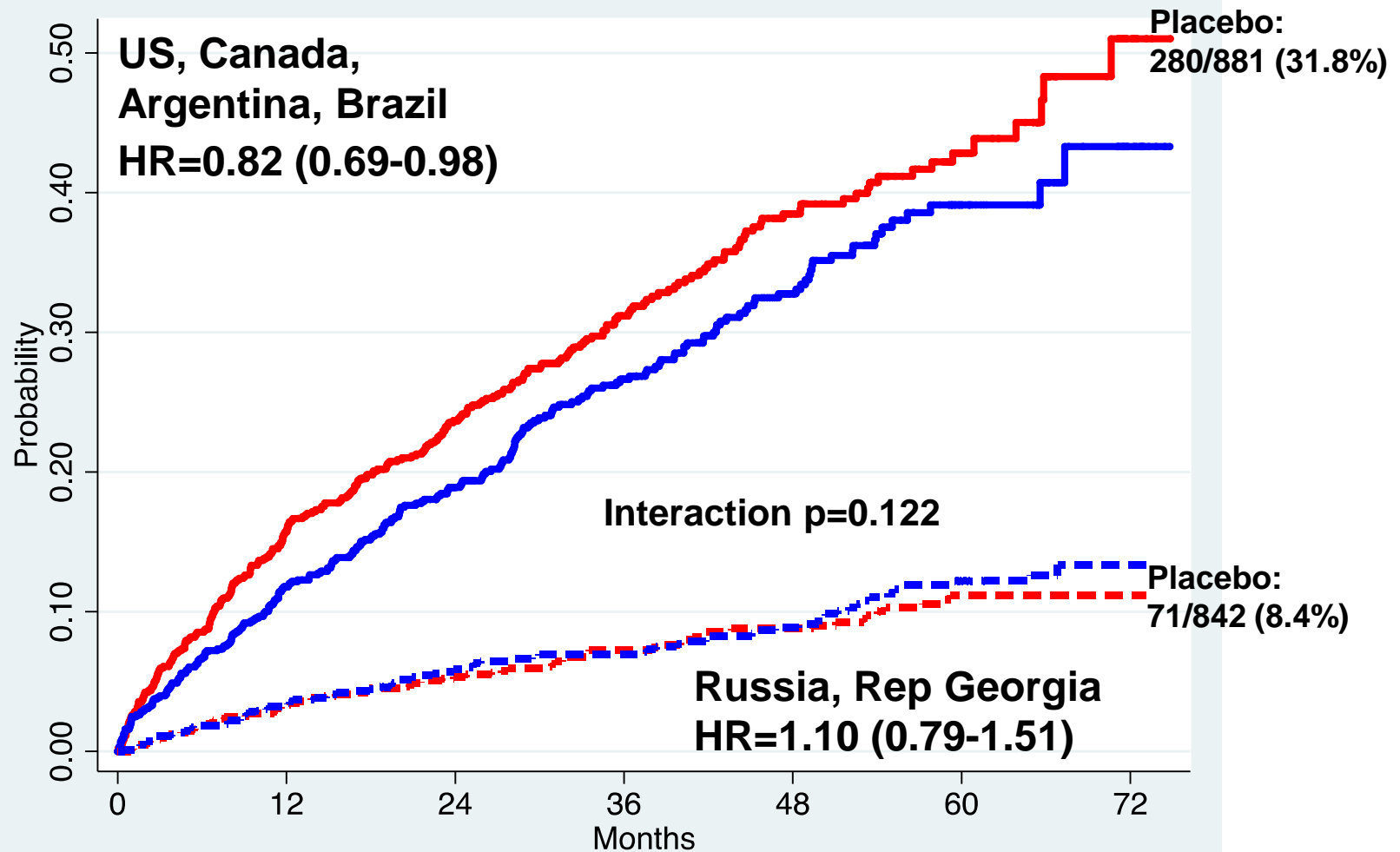
No deaths related to hyperkalemia were reported.

*Monitoring at each dose change and visit (algorithm in Desai Am Heart J 2011)

Placebo Rates: Primary Outcome, by region



Exploratory (post-hoc): Placebo vs. Spiro by region



Выводы :

В TOPCAT по оценке роли спиронолактона у 3,445 пациентов с СН с сохраненной фракцией выброса (HFpEF) уровень сердечно-сосудистой смертности у пациентов, принимающих плацебо из России и Грузии был в несколько раз меньше, чем у пациентов из Северной и Южной Америки (Канада , США, Бразилия и Аргентина).

Пациенты могут быть включены в исследование на основании предыдущей госпитализации, в частности с СН или с симптомами СН с повышенным МНП или Натриуретическим гормоном (В-типа) N-концевой пропептид

Выводы:

В настоящее время не существует объяснения существенной разницы в смертности между пациентами, рандомизированных в России и Республики Грузия по сравнению с Северной и Южной Америки.

Это произошло потому, что примерно у половины пациентов из Северной и Южной Америки с частотой событий в плацебо группе, сопоставимую с предыдущими исследованиями пациентов с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), наблюдалось значительное снижение первичной конечной точки, в то время как в России и Грузии, где частота событий в группе, принимающей плацебо сравнивалась с пациентами с фактором риска, таких как артериальная гипертензия без признаков СН, было бы трудно обнаружить благоприятное воздействие на первичной конечной точки с учетом общего объема выборки, и количество пациентов, набранных из этих стран.

Потенциальные объяснения региональных результатов асимметрий во время исследований сердечной недостаточности на этапе включения

- **Этнос, генетические различия**
- **Социально-экономические условия, состояние питания, культурный фон**
- **Этиология и распространенность заболевания, коморбидность профиль, продолжительность жизни**
- **Строгое соблюдение приема медикаментов**
- **Проблемы в диагностике СН - СФВ (HF-PEF)**
- **Отсутствие стандартных методов (напр., натрийуретические пептиды) систем здравоохранения, отчетов о реакциях, а также ведение пациента**
- **Различия в исходных лекарствах, профилактические стратегии, интервенционные процедуры**
- **Порог госпитализации и различие в продолжительности пребывания**
- **Различия в интерпретации (например, диагностика реакции и описание)**
- **Структура клинической практики, клиническая инфраструктура, и платежная система**
- **Отсутствие подготовки исследователей**

Факторы которые нужно учитывать при планировании ММКИ

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE ETHNIC FACTORS IN THE ACCEPTABILITY OF FOREIGN CLINICAL DATA E5(R1) Current Step 4 version dated 5 February 1998

ВНУТРЕННИЕ		ВНЕШНИЕ
Генетические	Физиологические и патологические состояния	Связанные с Окружающей средой
Пол	Возраст (дети - пожилые)	Климат Солнечный свет Загрязнения окружающей среды
	Печень Почки Сердечно-сосудистые функц.	Культура Социо-экономические факторы Уровень образования Язык
		Медицинская практика Определение болезни/Диагноз Терапевтический подход Комплаенс
Раса		
Генетический полиморфизм метаболизма препаратов		
Генетические болезни	Болезни	Регуляторная практика/ GCP / Методология/ Конечные точки

Выводы:

- **Глобализация клинических исследований создает перспективы и риски для регуляторных органов, спонсора клинического исследования , CRO и исследователей .**
- **Необходимо учитывать возможные межрегиональные различия при планировании клинических исследований.**

«Scientific Clinical Center of “Russian Railways JSK”



125315, Moscow, 20 Chasovaya str,

phones:

+7 (916) 541-44-94

+7 (925) 803-87-20

+7 (905) 535-33-11

clinpharmcb6@mail.ru

www.nccrzd.ru

