

Фармацевтичні інновації сьогодні — це шанс на здорове майбутнє завтра

Кількість лікарських засобів, які можна знайти на полицях аптек, нині просто вражає. Здається, що кожного дня розробляються та випускаються нові й нові ліки, різницю між якими дуже складно зрозуміти простому споживачеві. Проте серед цього різноманіття яскравих упаковок та брендів є такі, що дарують надію на одужання тоді, коли, здавалося б, виходу вже немає. Саме до таких належать інноваційні імуноонкологічні препарати, що застосовуються для лікування раку та представляють принципово нові та кардинально інші підходи та рішення для продовження безцінного життя пацієнта.

Що таке інновації у сфері лікарських засобів?

Сьогодні доступні нові високоефективні лікарські засоби, що дозволяють перемогти захворювання, які ще 10–20 років тому вважалися невиліковними. Незважаючи на те, що наука сьогодні стрімко прогресує та наукові відкриття забігають далеко вперед, темпи розробки і просування нових препаратів для пацієнтів, які їх потребують, залишаються досить повільними. У світі налічується величезна кількість захворювань і станів, для яких все ще не розроблено ефективного лікування. Поява нових, більш ефективних методів терапії і лікарських засобів є життєво необхідним.

Інноваційні лікарські засоби — це нові препарати, лікарські форми або засоби доставки діючих речовин, захищені патентом. Їх створення і широке впровадження в медичну практику дозволяє перш за все поліпшити або навіть радикально змінити прогноз багатьох захворювань, модифікувати їх перебіг, знизити смертність, а також істотно скоротити витрати держави на лікування та реабілітацію пацієнтів, продовжити працездатний період. Такі препарати чи методики лікування дозволяють перетворити смертельні захворювання з несприятливим прогнозом на хронічні, правильне та своєчасне лікування яких забезпечить тривале та якісне життя.

Для виведення інноваційного препарату на ринок необхідно продемонструвати, що він принципово відрізняється від методів терапії, що вже існують

Найбільш яскравим прикладом, який підтверджує значення розробки принципово нових лікарських засобів, є створення препаратів інсуліну, завдяки яким пацієнти з цукровим діабетом живуть десятиліттями, тоді як до їх винайдення прогноз виживаності для таких хворих становив близько 1 року.

Кожен інноваційний лікарський засіб має свій життєвий цикл, який в середньому може тривати 10–15 років та, окрім часових, потребує дуже значних фінансових затрат. В дослідження і розробку (Research & Development — R&D) одного препарату інвестуються мільярди доларів, при цьому лівова частка з них припадає саме на забезпечення доказів якості, безпеки та ефективності препарату за рахунок проведення клінічних досліджень.

При цьому для виведення інноваційного препарату на ринок необхідно не лише довести його якість, безпеку та ефективність, а й продемонструвати, що він принципово відрізняється від методів терапії, що вже існують, та є більш ефективним для лікування тієї чи іншої патології. Це завдання є серйозним викликом, саме тому й інноваціями займаються лише найбільші фармацевтичні компанії, що мають усі ресурси для розробки, виробництва та впровадження в клінічну практику принципово нових лікарських засобів.

Соціальна функція, яку в такому разі виконує розробник, є неоціненною, оскільки, незважаючи на значні економічні та репутаційні ризики, які можуть очікувати компанію у випадку невдачі, інновації є єдиною можливістю забезпечити ліками та новими підходами до терапії пацієнтів, що гостро цього потребують.



Адже багато хворих не можуть чекати роками, поки буде схвалено той чи інший препарат або метод лікування. Вони мають потребу в ньому сьогодні.

Переоцінити внесок інноваційних лікарських засобів у розвиток суспільства вкрай складно, адже він вимірюється і часом, який додає до життя хворого застосування таких препаратів, і поліпшенням його якості, і, в кінцевому підсумку, зекономленими системою охорони здоров'я ресурсами.

Імуноонкологія — надія на здорове майбутнє

На сьогодні, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), онкологічні захворювання є однією з основних причин захворюваності і смертності у всьому світі.

Інноваційні лікарські засоби на основі нових перспективних механізмів дії, призначених для лікування пацієнтів з різноманітними типами злоякісних новоутворень, дали надію на підвищення виживаності таких хворих. Наявність великої кількості кандидатів у препарати у сфері онкології, які на даний момент знаходяться на різних стадіях клінічних досліджень, дозволяє припустити, що рух у цьому напрямку триватиме й далі. Завдяки таким лікам тепер можна поглянути на онкологічні захворювання не як на вирок, а як на хронічний процес, який можливо контролювати.

Сучасні методи терапії поступово покращують результати лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями, що відображається в підвищенні показника 5-річної виживаності таких хворих за останні два десятиліття. Так, даний показник серед пацієнтів з раком передміхурової залози за період 1990–2010 рр. підвищився на 18%, раком печінки — на 12%, молочної залози — на 8%, яєчника — на 6%, підшлункової залози, легень і колоректальним раком — на 4%. Підвищення виживаності хворих

вдається досягти за допомогою скринінгу і ранньої діагностики, а також завдяки досягненням у сфері хірургії та медикаментозної терапії.

Нові терапевтичні класи препаратів, а також комбіновані методи лікування при онкопатології обіцяють у недалекому майбутньому змінити терапію цих захворювань. Так, очікується, що за допомогою нових лікарських засобів вдасться підвищити виживаність пацієнтів, а також скоротити кількість побічних ефектів від проведеної терапії. Адже для онкологічних препаратів особливо важливими показниками є те, наскільки ліки збільшують виживаність і на скільки видів раку вони можуть впливати.

Імуноонкологія — це інноваційний підхід, який кардинальним чином змінює методику лікування онкологічних захворювань. Метою імунотерапії сьогодні є не просто знищення ракової клітини, а модифікація активності клітин імунної системи (Т-лімфоцитів) на боротьбу безпосередньо з клітинами пухлини.

Імунотерапія — це метод лікування, що є максимально фізіологічним для нашого організму та дає змогу досягти значного прогресу в лікуванні раку з мінімальною шкодою для здорового клітин організму та відрізняється від інших методів терапії раку тим, що використовує власні захисні сили організму для боротьби з пухлинами. Вчені виявили, що клітини пухлини використовують спеціальні маскувальні білки PD-L1 та PD-L2, які зв'язуються з рецептором PD-1 на Т-лімфоциті, видають себе за здорову клітину та уникають подальшого знищення імунною системою.

Імуноонкологічні препарати блокують можливість зв'язку імунних контрольних точок, так званих чекпойнтів, PD-1 з білками пухлини PD-L1 та PD-L2, таким чином пухлина не може замаскуватися й буде знищена активною Т-клітиною імунної системи.

Препарати — інгібітори чекпойнтів мають великий потенціал для подальшого дослідження. Вони дозволяють відновити сили імунної системи для боротьби з пухлиною, внаслідок чого армія активних Т-лімфоцитів здатна знайти та знищити навіть метастатичні вогнища пухлини.

Інновації в Україні

Першим зареєстрованим в Україні імуноонкологічним препаратом класу інгібіторів чекпойнтів, інгібітор PD-1, що виробляється компанією «MSD», є препарат **пембролізумаб (Кітруда®)**.

«MSD» є одним із світових лідерів у галузі охорони здоров'я з більше ніж 125-річним досвідом роботи в фармацевтичній сфері, займається створенням, розробкою, виробництвом і реалізацією інноваційних рецептурних лікарських засобів, включаючи біологічні препарати і вакцини, які допомагають зберігати й покращувати здоров'я людей у більше ніж 140 країнах світу.

Щорічно компанія «MSD» інвестує в R&D близько 10 млрд дол., що є одним з найвищих показників серед фармацевтичних компаній, займаючись не лише розробкою препаратів, а й працюючи над поліпшенням доступу пацієнтів до якісної охорони здоров'я за допомогою цілої низки соціальних ініціатив і партнерських угод, у тому числі освітніх програм для лікарів та діагностичних програм для пацієнтів.

В інноваційності компанії годі й сумніватися, адже саме завдяки постійному пошуку того, як задовольнити потреби охорони здоров'я, що постають не лише сьогодні, а й можуть виникнути завтра, «MSD» за роки свого існування стала розробником вітамінів (B₁, B₆, B₁₂), діуретиків, антибіотиків, вакцин, гормональних препаратів та представників інших терапевтичних груп, аналогів яким свого часу не було, та тих, що змінили хід розвитку медикаментозної терапії. Загалом у портфелі «MSD» представлені засоби для лікування й профілактики онкологічних захворювань, цукрового діабету, гепатиту С, ВІЛ та інших інфекційних захворювань, аутоімунних запальних захворювань, респіраторних інфекцій, хвороб системи кровообігу та ін.

Імуноонкологія — це інноваційний підхід, який кардинальним чином змінює методику лікування онкологічних захворювань

Останніми роками «MSD» активно займається вивченням потенціалу застосування імуноонкологічних препаратів для лікування різних видів раку. Із цією метою компанія проводить одну з наймасштабніших дослідницьких програм, яка включає 440 клінічних досліджень для оцінки ефективності та перспектив застосування імуноонкологічного препарату пембролізумабу у лікуванні більше 30 типів пухлин (меланома, рак легень, рак голови та шиї, рак сечового міхура, колоректальний рак, рак молочної залози, ходжкінські лімфоми та ін.).



Ці дослідження проводяться на території більше ніж 40 країн світу, (переважно в США, Японії, країнах Західної та Східної Європи, включаючи Україну), для забезпечення доступу до імуноонкологічних препаратів пацієнтам, які потребують нових методів терапії. В Україні дослідження пембролізумабу проводяться в таких напрямках, як недрібноклітинний рак легень, рак молочної залози та рак нирки у більше ніж 10 областях країни (рисунок).

Імуноонкологічні препарати на сьогодні використовують на останніх стадіях раку, коли стандартні методи лікування виявляються малоефективними. Чи не в цьому революційність та інноваційність даної терапії? Адже для пацієнтів, у яких стандартне лікування не дало позитивних результатів, імуноонкологія може стати єдиною надією на позитивний прогноз лікування та шанс на довге та здорове майбутнє.

Вартість онкологічних препаратів у цілому та імуноонкологічних препаратів зокрема, звичайно, є високою та, можливо, недоступною для пересічних громадян.

Саме тому участь у клінічних дослідженнях імуноонкологічних препаратів, що проводяться розробниками, у даному випадку компанією «MSD», дає можливість пацієнтам отримати необхідну їм терапію з уже вивченими властивостями та безпекою безкоштовно.

Окрім терапії, пацієнти також мають змогу пройти всі необхідні діагностичні процедури та на період прийому препарату знаходитися під постійним наглядом лікарів. За рахунок цього участь пацієнтів у клінічних дослідженнях може виявитися значно безпечнішою, ніж лікування за звичайних амбулаторних умов.

Імуноонкологічні препарати на сьогодні використовують на останніх стадіях раку, коли стандартні методи лікування виявилися малоефективними

Препарат Кітруда® (пембролізумаб)

Схвалення препаратів для лікування онкологічних захворювань у світовій практиці є дуже тривалою та складною процедурою, враховуючи непередбачуваність перебігу захворювань цього типу. Проте препарат компанії «MSD» Кітруда® отримав схвалення від американського регулятора — Управління за контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) усього за декілька років після того, як перші пацієнти прийняли дозу нового лікарського засобу в клінічних умовах.

Лікарський засіб отримав статус «прориву в терапії», «пріоритетного розгляду», оскільки його розробник продемонстрував за допомогою попередніх клінічних даних, що він є принципово кращим за інші. Такі статуси присвоюються лікарським засобам, які мають потенціал підвищити безпеку й ефективність лікування серйозних або рідкісних захворювань.

Історія запровадження клінічних досліджень



Багато людей, почувши слово-сполучення «клінічні дослідження», уявляють собі досліди, що обов'язково є ж а х л и в и м и за своїм виглядом та несуть лише шкоду для учасника та ви-

году для того, хто їх проводить. Можливо, така думка має право на існування, якщо посылатися на часи XIX – початку XX ст., що насправді було не так вже й давно. У той час процес створення ліків, у тому числі й етичний бік питання, не були регламентовані законодавчо.

Першим законом, що передбачав захист прав споживачів, був Закон про продукти та ліки (Food and Drug Act), прийнятий у 1906 р. Він давав визначення недоброякісних та/або фальсифікованих лікарських засобів і забороняв їх виробництво, продаж і перевезення. На той час цей акт був одним із найпрогресивніших законів, проте мав багато недоліків, наприклад, не охоплював велику кількість товарів, не передбачав вимоги щодо їх ефективності й безпеки.

Переломний момент настав у 1937 р., коли у вересні у США компанія «S.E. Massengill Company» випустила партію сульфаніламідних препаратів для дітей у формі еліксиру, де розчинником використали діетиленгліколь. Останній є токсичною речовиною, що використовується в промисловості, у тому числі у вигляді кріопротекторів (антифриз для автомобілів). Після того як 11 жовтня 1937 р. до Американської медичної асоціації (American Medical Association) надішли перші повідомлення про випадки смерті внаслідок прийому цього лікарського засобу, його швидко відізнали з ринку та за допомогою інспекторів FDA, поліції, лікарів та фармацевтів вилучили й у тих, хто вже придбав препарат. Проте, незважаючи на такі заходи, загальна кількість померлих через прийом препарату налічує близько 100 осіб, більшість з яких — діти.

Як відповідь на таку трагічну ситуацію у 1938 р. у США було прийнято закон «Про харчові продукти, ліки і косметичні засоби» (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act), який давав FDA право контролювати безпеку харчових продуктів, косметичних і лікарських засобів. Щоб отримати дозвіл на продаж, виробники відтепер повинні були проводити дослідження безпеки препаратів і подавати дані на перевірку в FDA. Цей закон з доопрацюваннями та додатками працює й сьогодні.

Однак гостро питання необхідності розробки всеосяжних правил проведення клінічних досліджень постало після катастрофи, що сталася з препаратом Талідомід у 1959–1961 рр. Лікарський засіб без достатнього доклінічного та клінічного вивчення продавався в Європі як седативний засіб для полегшення засипання і як ліки від ранкової нудоти, рекомендований для застосування у вагітних. У США препарат не був зареєстрований, однак за рахунок безкоштовних зразків, які надсилала компанія місцевим лікарям, американські пацієнти також приймали його.

Згодом у 40 країнах світу стали реєструвати випадки фокомелії («тюленьчі кінцівки») — вродженої аномалії розвитку, при якій відзначається вроджене недорозвинення всіх або деяких кінцівок, при якому добре розвинені кисті і стопи (або гомілки і передпліччя) починаються безпосередньо від тулуба, нагадуючи ласти тюленя.

Ретроспективні дослідження виявили зв'язок між прийомом талідоміду під час вагітності і народженням дітей з вадами розвитку, проте ці дані здалися недостатньо переконливими й були організовані проспективні спостереження в жіночих консультаціях за вагітними, які приймали талідомід. Таким чином, більше 10 тис. дітей у всьому світі народилися з аномаліями розвитку через прийом цього лікарського засобу.

Після трагедії з талідомідом стало очевидним, що обіг лікарських препаратів має здійснюватися під державним контролем,

а підставою для реєстрації препарату можуть бути тільки результати, отримані в ході повноцінних і об'єктивних досліджень, а не суб'єктивні думки окремих фахівців.

Внаслідок цього у 1962 р. в США було прийнято законопроект, що став поправкою Кефовеера — Харріса (Kefauver — Harris Amendment) до закону «Про харчові продукти, ліки і косметичні засоби». Цю поправку також називають поправкою про ефективність препарату (Drug Efficacy Amendment). Відповідно до неї вводилися вимоги до компаній-виробників подавати докази безпеки та ефективності лікарських засобів та точну інформацію щодо побічних реакцій перед подачею заявки на маркетингову ліцензію до FDA. Крім того, саме цим законом вперше було введено вимогу обов'язкового отримання інформованої згоди пацієнта на участь у клінічному дослідженні.

З 1962 р. жоден виробник лікарських засобів у США не міг зареєструвати препарат без докладного реєстраційного досяє з даними доклінічних і клінічних досліджень, що стало поворотним моментом в історії світової фармації.

Крім того, оскільки до набуття законом чинності було схвалено кілька тисяч препаратів без відповідних доказів ефективності та безпеки, FDA ініціювало ретроспективну оцінку ефективності схвалених раніше препаратів (Drug Efficacy Study Implementation — DESI). До 1984 р. FDA оцінило більше 3 тис. препаратів, з яких третину було визнано неефективними.

Закони, що встановлюють обов'язковий державний контроль над продажем лікарських засобів, було також прийнято у 1960-х роках у багатьох європейських країнах.

Поступово на підставі вже існуючих національних вимог до якості лікарських препаратів і принципів Гельсінкської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, сформувався й були законодавчо оформлені правила проведення клінічних досліджень у європейських країнах.

У квітні 1990 р. в Брюсселі відбулася нарада представників США, Японії та Європейського економічного співтовариства, метою якої була спроба виробити загальні правила проведення клінічних досліджень. Нарада потім отримала назву 1-ша Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації фармацевтичних продуктів, призначених для застосування людиною (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use — ICH-1). Згодом відбулася ще низка подібних нарад: у США в 1993 р. (ICH-2) та в Японії в 1995 р. (ICH-3). 1 травня 1996 р. міжнародна експертна група закінчила роботу над єдиним документом «Міжнародні гармонізовані тристоронні правила належної клінічної практики» (ICH Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice, скорочено — ICH GCP) і закликала учасників процесу гармонізації надати цьому документу силу закону.

У разі дотримання зазначеного стандарту отримані результати якості, безпеки та ефективності препаратів є достовірними, а пацієнти не піддаються необґрунтованому ризику, дотримуються всі їх права та конфіденційність особистої інформації.

У 1997 р. ICH GCP почав діяти в США, ЄС та Японії, а у 2009 р. — в Україні. Загалом законодавство щодо регулювання і державного контролю за клінічними дослідженнями в Україні можна вважати прогресивним на пострадянському просторі та гармонізованим з європейським. Перші інструкції МОЗ України щодо організації та проведення клінічних досліджень були затверджені в 2001 р. На даний час порядок проведення клінічних досліджень в Україні регламентовано наказом МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 з наступними редакціями. Кожне клінічне дослідження в Україні перед початком проходить ретельну експертну оцінку в ДП «Державний експертний центр (ДЕЦ) МОЗ України» та затверджується окремим наказом МОЗ України. Під час проведення клінічне дослідження контролюється компанією — спонсором дослідження, інспекторами регуляторних органів України, США та Європи (ДЕЦ МОЗ України, FDA, Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency — EMA), а також незалежними міжнародними аудиторями. У такий спосіб забезпечується достовірність даних щодо ефективності інноваційного лікування та, найголовніше, — гарантується безпека пацієнтів.



Рисунок. Регіони України, де проводяться клінічні дослідження пембролізумабу (виділені зеленим кольором)

Із цих причин препарат Кітруда® було включено до програми прискореного розгляду. Ця програма забезпечує хворим ранній доступ до нових методів лікування у той час, коли ще тривають клінічні дослідження.

Також у березні 2017 р. препарат, враховуючи ефективність, що була продемонстрована в клінічних дослідженнях, отримав дозвіл на застосування у хворих на класичну ходжкінську лімфому не лише для дорослих, а й у педіатричній практиці. Це стало проривом в імунонкологічній терапії та демонструє значний потенціал пембролізумабу в лікуванні онкологічних захворювань.

На сьогодні в Україні препарат Кітруда® показаний до застосування при меланомі (рак шкіри) та недрібноклітинному раку легень. Застосування препарату за цими нозологіями було продемонстровано у ряді клінічних досліджень.

Так, за результатами дослідження «KEYNOTE-001», у якому взяли участь 655 пацієнтів з меланомою III та IV стадії, загальна 2-річна виживаність становила 50%, а 3-річна виживаність — 40%. У 95 пацієнтів (15%) виявлено повну відповідь на терапію (пацієнти були живі, у них було відсутнє прогресування хвороби).

Врешті-решт інвестиції в R&D лікарських засобів насправді є інвестиціями в людей та їх майбутнє

Згідно з результатами дослідження «KEYNOTE-010», у якому оцінювали ефективність і профіль безпеки пембролізумабу в порівнянні зі стандартною схемою хіміотерапії для пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, монотерапія пембролізумабом продемонструвала збільшення в 2 рази загальної виживаності: 46% пацієнтів живі протягом 18 міс від початку терапії пембролізумабом, тоді як стандартна терапія забезпечувала такий рівень виживання для 24% пацієнтів.

Підбиваючи підсумки

Інноваційна стратегія роботи фармацевтичних компаній сприяє появі принципово нових методів лікування, що дозволяють кардинально змінити перебіг хвороби та прогноз лікування для багатьох пацієнтів.

Клінічні дослідження, у ході яких вивчається ефективність препарату, є можливістю не просто отримати високоякісне лікування разом з діагностикою та наглядом лікарів, а й отримати надію на подовження тривалості життя та підвищення його якості. Обізнаність пацієнтів щодо доступу до терапії, у тому числі й через клінічні дослідження та інноваційні препарати, дає їм такі необхідні надію та шанс на здорове та щасливе життя.

Імунонкологічна терапія дозволяє пацієнтам подовжити життя і відкриває нову епоху в лікуванні онкопатології. Імунонкологічні препарати на сьогодні використовують на останніх стадіях раку, коли стандартні методи лікування виявляються малоефективними.

Адже саме здоров'я людей є головною цінністю будь-якої спільноти та має бути основною парадигмою діяльності кожної ланки світової системи охорони здоров'я.

Врешті-решт інвестиції в R&D лікарських засобів насправді є інвестиціями в людей та їх майбутнє.

*Ірина Бондарчук,
список використаної літератури знаходиться в редакції*

*Вперше опубліковано у «Щотижневик АПТЕКА»
№ 16 (1087) від 01.05.2017 р.*

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Ця інформація надана як інформаційна підтримка фахівцям. Погляди, викладені в матеріалі, відображають точку зору автора і можуть не співпадати з точкою зору компанії «MSD». КІТРУДА®. Склад. Пембролізумаб. Лікарська форма. Концентрат для приготування розчину для інфузій. Фармакотерапевтична група. Протипухлинні засоби, моноклональні антитіла. Код АТС L01X C18. Показання. Меланома. Препарат Кітруда® у вигляді монотерапії показаний для лікування меланоми (нерезектабельної або метастатичної) у дорослих пацієнтів. Недрібноклітинний рак легень. Препарат Кітруда® показаний для лікування локально прогресуючого або метастатичного ДКРЛ у дорослих, у яких пухлини експресують PD-L1 і які отримали раніше як мінімум один курс хіміотерапії. Пацієнти з EGFR (рецептор епідермального фактора росту) або ALK (кіназа анапластичної лімфоми) позитивними мутаціями пухлини також повинні отримати планову терапію при цих мутаціях перед початком лікування препаратом Кітруда®. Протипоказання. Гіперчутливість до пембролізумабу або будь-якої допоміжної речовини. Побічні реакції. Втома, висип, свербіж, діарея, нудота і біль у суглобах. Р.с. UA/15484/01/01. Термін дії посвідчення з 21.09.2016 до 21.09.2021 р. Розділ «Побічні реакції» наведено в скороченому вигляді. З повною інформацією про лікарський засіб можна ознайомитися в інструкції для застосування.