

в суворих умовах належної клінічної практики (англ. Good Clinical Practice, GCP).

- Дослідження II фази проводять на групах пацієнтів (зазвичай 100–300 осіб), і вони призначені для з'ясування клінічно корисних фармакодинамічних ефектів у пацієнтів, а якщо вони підтвердяться, то потрібно встановити дозовий режим, який буде використано в остаточному дослідженні фази III. Часто такі дослідження охоплюють кілька різних клінічних розладів (наприклад, депресію, тривожні стани та фобії), щоб виявити можливі терапевтичні показання для нової сполуки та необхідні дози. При вивченні нових мішеней, поки не завершаться випробування II фази, команда не дізнається, чи правильна її початкова гіпотеза, і частою причиною невдачі є відсутність очікуваного ефекту.
- Дослідження III фази є остаточними подвійними сліпими рандомізованими, їх зазвичай проводять як багатодієвими випробування на тисячах пацієнтів, вони спрямовані на порівняння нового препарату із загальноживаною альтернативою або плацебо. Вони надзвичайно дорогі, їх складно організувати і для їх завершення часто потрібні роки, особливо якщо лікування призначене для уповільнення прогресування хронічного захворювання. Нерідко бувають випадки, коли лікарські засоби, які здавалися високоефективними в обмежених групах пацієнтів під час II фази, були набагато менш ефективними за більш суворих умов випробувань III фази.

▼ Як згадувалося раніше, проведення випробувань має відповідати розробленому кодексу, відомому як GCP, що охоплює кожну деталь групи пацієнтів, методи збирання даних, запис інформації, статистичний аналіз та документацію⁶.

На III фазі потрібен фармакоеконічний аналіз (див. розд. 1), щоб оцінити не лише клінічні, але й економічні переваги нового лікування.

Наприкінці III фази препарат буде передано до відповідного регуляторного органу для ліцензування. Досє, необхідне для цього, є великим та детальним зведенням доклінічних і клінічних даних. Оцінювання регуляторним органом зазвичай займає рік або більше, і часто виникають подальші затримки, коли подані аспекти потрібно уточнити або необхідні додаткові дані. Зрештою близько двох третин поданих документів одержують схвалення для продажу. Загалом лише 11,5 % сполук, що переходять у I фазу, врешті-решт отримують дозвіл (див.: Munos, 2009). Збільшення цієї частки шляхом кращого відбору сполук на лабораторному етапі є одним з основних складних завдань для фармацевтичної промисловості.

- Дослідження IV фази охоплюють обов'язковий постмаркетинговий нагляд, призначений для виявлення будь-яких рідкісних або довгострокових побічних ефектів, що виникають вна-

слідок застосування препарату в клінічних умовах у багатьох тисяч пацієнтів. Такі події можуть вимагати обмеження використання препарату певними групами пацієнтів або навіть відміни препарату⁷.

Розкриття та публікація даних випробувань

Останнім часом висловлюють занепокоєння, що дані клінічних випробувань, які показали негативні або непереконливі результати, публікують рідше, ніж інформацію про позитивні результати та сприятливіші враження про клінічну ефективність нового препарату. Для того щоб усі дані, позитивні та негативні, були оприлюднені та доступні для регуляторних органів і дослідників, нині обов'язково реєструють початок будь-якого випробування на людях і повністю оприлюднюють результати після завершення випробування. Складне питання, чи потрібно вимагати дані щодо всіх випробувань ліків, зареєстрованих раніше. Доступність минулих даних, більшість із яких перебувають у формі паперових записів у запиленних сховищах, і вартість виконання цих пошуків є серйозними проблемами.

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

«Біофармацевтичні препарати», тобто терапевтичні засоби, вироблені за біотехнологією, а не методами традиційної синтетичної хімії, розглянуто в розд. 5. Такі терапевтичні засоби нині становлять близько 30 % нових продуктів, що реєструються щороку. Принципи, покладені в основу розробки та тестування біофармацевтичних препаратів, здебільшого такі самі, як і для синтетичних лікарських засобів⁸. На практиці біофармацевтичні препарати зазвичай мають менше токсикологічних проблем, ніж синтетичні лікарські засоби, але натомість більше труднощів, пов'язаних з виробництвом, контролем якості, імуногенністю та доставкою ліків. Детальні висвітлення цієї спеціалізованої галузевої особливості можна знайти у публікаціях: Walsh, 2003; Revers and Furzcon, 2010. У 2017 р. було схвалено перші продукти для генної терапії бічного аміотрофічного склерозу та для клітинної терапії прогресуючого раку (див. розд. 57) – і це важливий ключовий момент.

⁷ Останніми гучними випадками є скасування дозволу для рофекоксибу (інгібітор циклооксигенази-2; див. розд. 27) через те, що було виявлено (у III фазі випробування за новим показанням) збільшення частоти серцевих нападів, та церивастатину (розд. 24) – препарату, який знижує рівень холестерину, що спричинив серйозне пошкодження м'язів у кількох пацієнтів.

⁸ Серйозний токсичний вплив на людей-добровольців під час I фази випробувань 2006 р. моноклонального антитіла TGN 1412 (див. розд. 5), показав, що на цей загальний принцип не можна покладатися, і спричинив суттєве посилення стандартів (і тимчасове уповільнення розробки біофармацевтичних препаратів).

⁶ Подібних суворих норм необхідно дотримуватись під час лабораторних досліджень, щоб визначити безпеку (Належна лабораторна практика; див. текст) та виробництво ліків (Належна виробнича практика; GMP).

КОМЕРЦІЙНІ АСПЕКТИ

На рис. 60.1 показано приблизний час, потрібний для такого проєкту, та коефіцієнт вибуття учасників з дослідження (на кожному етапі та загалом) на основі останніх даних, отриманих від кількох великих фармацевтичних компаній. Основними ідеями є такі: 1) це бізнес з високим ризиком, і лише один проєкт відкриття ліків з 50 та одна розробка сполуки з 10 досягли мети поставити новий препарат на ринок; 2) це потребує багато часу – в середньому близько 12 років; 3) розробка одного препарату пригломшливо багато коштує, а саме – 3–4 млрд дол. США за лікарський засіб (Munos, 2009; DiMasi et al., 2016)⁹. Для будь-якого одного проєкту витрати швидко зростають, якщо в розробці досягнуто прогресу: випробування III фази та довгострокові токсикологічні дослідження є особливо дорогими. Фактор часу має вирішальне значення, оскільки новий препарат зазвичай має бути запатентовано наприкінці фази відкриття та періоду ексклюзивності (протягом 20 років у більшості країн), упродовж якого компанія вільна від конкуренції на ринку. Через 20 років термін дії патенту закінчується, й інші компанії, які не мали витрат на розробку, можуть виготовляти та продавати лікарські засоби набагато дешевше, тому від того моменту доходи компанії-розробника швидко зменшуються. Термін дії патентів на багато прибуткових лікарських засобів закінчився 2018 р., що додає ускладнень галузі. Скорочення часу розробки після патентування є однією з головних проблем для всіх компаній, але поки що ця цифра залишається незмінною – від 10 років, частково тому, що регуляторні органи потребують додаткових клінічних даних, перш ніж видати ліцензію. На практиці лише один лікарський засіб з трьох, що виходять на ринок, приносить достатній дохід для покриття витрат на його розробку. Успіх компанії спирається на цей єдиний препарат, прибутку від якого достатньо, щоб компенсувати витрати на решту¹⁰.

МАЙБУТНІ ПЕРСПЕКТИВИ

Приблизно з 1990 р. процес відкриття ліків перебуває на порозі суттєвої методологічної революції. Після швидкого збільшення впливу молекулярної біології, геноміки та інформатики на тлі високих очікувань це принесло б чудові дивіденди з погляду швидкості, вартості

та коефіцієнта успіху. Високопродуктивний скринінг безперечно став би потужною технологією пошуку сполук, але загалом вигоди ще не зрозумілі: витрати неухильно зростали, рівень успіху не покращився, і час дослідження не зменшився.

Рисунок 60.2 ілюструє тенденцію щодо кількості нових ліків, випущених на основних ринках світу, яка донедавна неухильно знижувалася, незважаючи на зростання витрат та вдосконалення технологій, що викликало серйозне занепокоєння в галузі. Було багато припущень щодо причин спаду, й оптимістична думка полягала в тому, що впроваджується менше препаратів, але вони якісніші, та що свого впливу ще не здійснила революція в геноміці. Цей оптимізм може бути цілком обґрунтованим, оскільки, як показано на рис. 60.2, кількість дозволів за останні роки обнадійливо збільшилася.

Якщо нові ліки, які розробляються, покращать якість медичної допомоги, то це привід для оптимізму. В останні («дореволюційні») роки синтетичні препарати, спрямовані на нові мішені (наприклад, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, статини, інгібітори кінази та кілька моноклональних антитіл), зробили суттєвий внесок у лікування пацієнтів. Здатність нових технологій робити нові мішені доступними для машин з виявлення лікарських засобів реально впливає на медичне обслуговування пацієнтів. Поле для творчості залишається широким, незважаючи на зростання витрат і зниження прибутку, що є викликом для фармацевтичної промисловості.

Тенденції, на які варто звернути увагу, – зростання арсеналу біофармацевтичних препаратів. До останніх успішних прикладів належать моноклональні антитіла, такі як **трастузумаб** (антитіло, спрямоване проти рецептора людського епідермального фактора росту HER2, яке використовують для лікування раку грудної залози, що надмірно експресує цей рецептор; див. розд. 57) та **інфліксимаб** (антитіло до фактора некрозу пухлини, яке застосовують для лікування запальних розладів; див. розд. 27); нині вже доступно багато подібних препаратів, а у планах їх ще більше. Ймовірною зміною також стане використання генотипування для «індивідуалізації» медикаментозного лікування, щоб зменшити ймовірність введення ліків «тим, хто не відповідає» (див.: Evans and Relling, 2004; розд. 12, де узагальнено поточний стан «персоналізованого» лікування). Наслідки відкриття ліків будуть глибокими, оскільки в результаті терапевтичний розподіл (або *стратифікація*, як це іноді називають) популяції пацієнтів означатиме, що ринки зменшуватимуться в розмірі, припиняючи залежність від «блокбастерів», про які було згадано раніше. Водночас клінічні випробування стануть складнішими (і дорожчими), оскільки

⁹ Ці оцінки вартості були серйозно оскаржені коментаторами (див.: Angell, 2004), які стверджують, що фармацевтичні компанії завищували свої витрати в кілька разів, щоб виправдати високі ціни на ліки.

¹⁰ Насправді компанії витрачають принаймні такі самі кошти на маркетинг та адміністративний супровід, як і на дослідження та розробку.

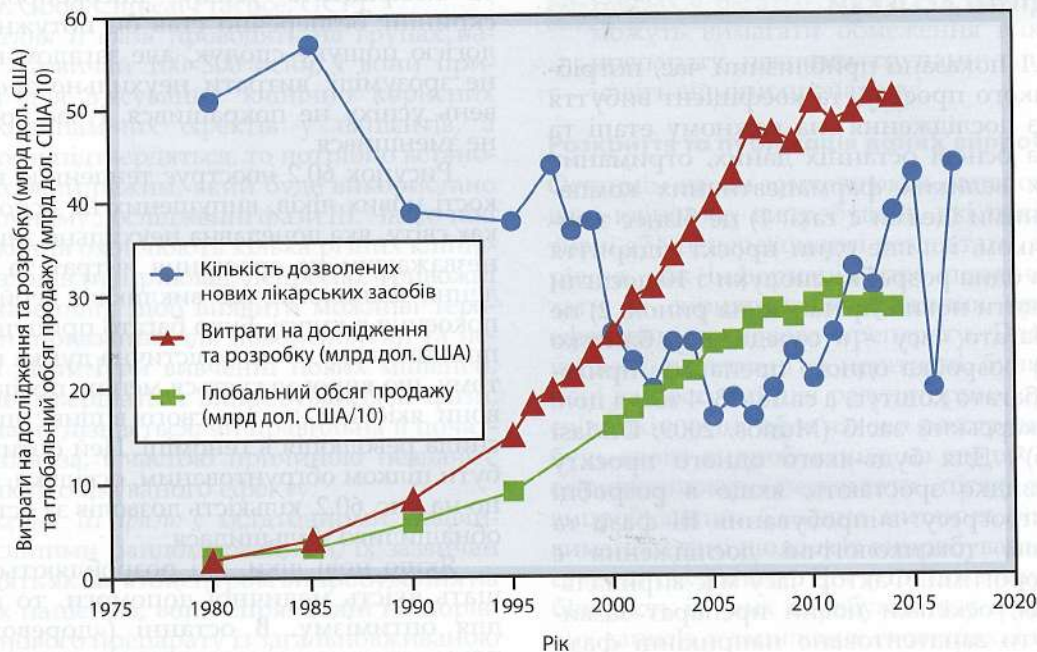


Рис. 60.2 Витрати на дослідження і розробку, реалізацію та реєстрацію нових лікарських засобів, 1980–2017. Реєстрація стосується нових хімічних сполук (зокрема біофармацевтичних препаратів, за винятком нових рецептур та комбінацій наявних зареєстрованих сполук). Кількість реєстрацій до 2010 р. скорочувалась, але в останні роки спостерігається протилежна тенденція. (Дані з різних джерел, зокрема: Centre for Medicines Research, Pharmaceutical Research and Manufacturers Association of America)

ки до проекту дослідження доведеться ввести різні генотипні групи. Сподіваємося, що це покращить терапевтичну ефективність, а не стане шляхом до дешевшої та швидшої розробки ліків. Однак є загальна згода, що нинішній спосіб роботи є комерційно нестійким (див.: Munos, 2009). Витрати та регуляторні вимоги продовжують зростати, і передбачуване використання геноміки для визначення підгруп пацієнтів, які можуть реагувати на певні терапевтичні засоби (див. розд. 12), означатиме фрагментацію ринку, коли ми відходимо від «єдиного лікарського засобу для всіх», що заохочує компанії зосередити свої зусилля на «блокбастерних» препаратах. Буде потрібно більше «нішевих» продуктів, орієнтованих на менші групи пацієнтів, хоча розробка кожного з них коштує стільки ж, скільки й «блокбастерного» лікарського засобу, і пов'язана з такими самими ризиками невдач на більш обмеженому ринку – фактори, які зумовлюють необхідність підвищення цін порівняно з минулим.

ПІДСУМКИ

В останні роки навколо фармацевтичної промисловості часто виникає багато негативу у ЗМІ, і дещо з цього заслужено викликає занепокоєння: ціноутворення та прибуток від продажу ліків, нерозкриття несприятливих даних клінічних випробувань, небажання вирішувати проблеми глобального здоров'я, зокрема такі, як туберкульоз та малярія, агресивні маркетингові практики та багато іншого (див.: Angell, 2004; Goldacre, 2012). Однак слід пам'ятати, що, незважаючи на свої недоліки, ця промисловість відповідає за більшість досягнень у терапії за останні півстоліття, без чого медична допомога фактично стояла б на місці. Інновації в жодному разі не припинились. За останні 5 років близько 30 % нещодавно затверджених препаратів є «першими у своєму класі», тобто по-новому діють на молекулярні мішені, яким раніше не приділяли уваги, а це дає широкі можливості для майбутніх фармакологів.