

ОСОБЛИВОСТІ РИЗИКІВ СУЧАСНИХ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ПІДХОДИ ДО УПРАВЛІННЯ НИМИ

Зоїдзе Д. Р.

Національний фармацевтичний університет. Харків, Україна

270214@ukr.net

Після вдалого завершення доклінічного етапу розробки стартують клінічні дослідження майбутніх лікарських засобів, які проводяться згідно з вимогами належної клінічної практики (Good Clinical Practice – GCP) [1]. Результати клінічних досліджень препарату є обов'язковими для його подальшого схвалення і виведення на ринок. Основна мета клінічних досліджень – отримання даних про безпеку та ефективність нового препарату. За підрахунками експертів з Національного інституту стратегічних досліджень О. Собкевича та А. Шевченка, виходу на ринок одного інноваційного фармацевтичного продукту передують 12-13 років досліджень і розробок, а коштує цей процес близько 1 млрд євро [2], з яких 2/3 припадає на частку клінічних досліджень [3].

Клінічний етап дослідження нового лікарського засобу складається з чотирьох фаз.

Перша – нетерапевтичні медичні дослідження, в яких найчастіше беруть участь здорові добровольці (у середньому від 50 до 100 чоловік).

Друга фаза – перший досвід застосування препарату у пацієнтів із захворюванням, для лікування якого він призначений. Учасники розподіляються на групи методом рандомізації. Механізм дії препарату і його профіль безпеки вивчаються в рамках невеликої групи (300-600 пацієнтів).

Третя фаза – масштабні наукові проекти з метою зібрати дані, необхідні для реєстрації нового лікарського засобу. Кількість учасників цієї фази може варіювати від кількох сотень до кількох тисяч чоловік. Тільки успішне завершення III фази клінічних досліджень дозволяє подавати заявку на реєстрацію лікарського засобу.

Дослідження четвертої фази проводять після реєстрації препарату з метою отримання додаткових відомостей, що підтверджують його ефективність.

У клінічному дослідженні задіяно кілька ключових сторін: спонсор, контрактно-дослідницька організація (КДО), дослідники, лікувально-профілактичні установи (ЛПУ) і пацієнти.

Серед фаз клінічного дослідження тривалішою та найбільш витратною є III фаза – 31% витрат. Цю цифру наводить Є. Лук'янчук в своїй публікації в газеті «Аптека» [3]. Значна витратність інноваційного процесу у фармацевтичній галузі пояснюється на сьогодні збільшенням уваги до рівня якості, безпечності

медикаментів, мінімізації негативних ефектів для споживачів, що вимагає проведення численних дорогих тестувань та експериментів. До цього переліку слід додати певні труднощі, з якими зіткнувся фармацевтичний ринок в останні двадцять років [4]:

- зростаючі очікування клієнтів – необхідність в нових методах лікування, які клінічно і економічно перевершують існуючі альтернативи;
- недостатня наукова продуктивність – наукові відкриття не дозволяють покривати зростаючі потреби ринку;
- «культурний склероз» – культура управління, ментальні моделі і стратегії, на які спирається фармацевтична галузь, залишаються такими ж, як і раніше, хоча темпи сучасного прогресу вимагають змін.

Після виходу препарату на ринок, він деякий час захищений патентом, що дозволяє фармацевтичній компанії продавати його за досить високою ціною і окупити витрати, які були вкладені в його розробку. Однак після закінчення терміну патентного захисту на ринку миттєво з'являються дешеві копії – генеричні лікарські засоби. Вони дешеві в першу чергу тому, що їх виробники не витратили стільки грошей на наукові дослідження. Як приклад можна навести широко відомі оригінальні патентовані препарати «Но-шпа» і «Мезим» і їх аналоги – дженерики «Дротаверин» і «Панкреатин» відповідно [5].

До того ж, вкладення коштів у створення нового лікарського засобу на всіх етапах розробки пов'язане зі значними ризиками. Так, всі витрати можуть стати марними, якщо створені ліки не пройдуть клінічні випробування і, як наслідок, препарат не буде зареєстрований регулятором. А це трапляється дуже часто. Відомо, що за останні кілька років число препаратів, які не пройшли другу і третю стадії клінічних випробувань, зросла вдвічі, як і число ліків, яким регулятор за останні десять років відмовив в реєстрації.

Про наявність ризику в процесі створення нового лікарського засобу свідчить також той факт, що тільки 5% всіх препаратів, що знаходяться у розробці, фактично досягають ринку [4].

К. В. Песков, експерт з математичного моделювання компанії «Новартис Фарма» в своїй статті вказує на те, що за період з 1990 по 2004 р. на третій найбільш витратній стадії клінічних досліджень, які проводилися фармкомпаніями в Європі, США та Японії, було зареєстровано 106 провалів через недостатню ефективність розробленого лікарського засобу [6].

Тому фармацевти спільно з провідними вченими світу намагаються скоротити час і витрати, а також знизити ризики на всіх стадіях створення нових лікарських засобів. Ці дослідження відбуваються у двох напрямках: розробка ефективної організаційної форми для управління швидкістю виведення інноваційних препаратів на ринок та пошук нових методів аналізу даних, які дозволять

знизити ймовірність появи ризиків в процесі створення нового продукту.

Ефективним способом організації клінічних досліджень у фармацевтичній галузі в останні роки в усьому світі став аутсорсинг, застосування якого дозволяє фармацевтичним підприємствам прискорити виведення нових препаратів на ринок. Механізм аутсорсингу полягає в тому, що великі компанії утворюють тимчасові союзи з лабораторіями (КДО). При цьому виконавці приймають зобов'язання розробити новий препарат в межах встановлених термінів, а замовник – забезпечити часткове фінансування досліджень і участь виконавця в майбутніх прибутках від продажів.

Також з метою скорочення витрат на клінічні дослідження спонсори переміщують їх проведення в країни, що розвиваються (Південної Америки або Азії), де їх вартість нижче, а набір пацієнтів проходить швидше. Однак існують і певні недоліки такої локалізації клінічних досліджень – невисока якість та непередбачуваність законодавчих змін.

В якості заходів для зниження ризику при розробці нових лікарських засобів К. В. Песков пропонує використовувати на всіх стадіях клінічного дослідження три типи моделювання: математичне, фармакологічне і статистичне [6].

Так, використання математичних моделей дає можливість відібрати молекули, що володіють оптимальним поєднанням біотерапевтичних властивостей на ранніх стадіях розробки лікарських засобів в умовах обмеженої кількості доступної клінічної інформації. Саме застосування математичних моделей у фармації викликало появу у 70-х роках ХХ століття нової наукової дисципліни, яка отримала назву «фармакометрика» і стала використовуватися фармацевтичними компаніями для статистичного аналізу фармакокінетичних даних.

При переході від дослідницької частини розробки ліків до доказової ключову роль починає відігравати фармакологічне моделювання, яке дозволяє істотно поліпшити дизайн клінічних випробувань, вибрати оптимальну дозу препарату і визначити найбільш правильну стратегію його розробки.

Крім того, для зниження ризику провалу витратних випробувань фази III критично важливо використовувати всю інформацію, накопичену раніше, у доклінічних дослідженнях, а також у фазах I і II. Фармакологічні моделі дозволяють дослідникам здійснити цю інтеграцію та підійти до ключових питань розробки нових ліків найбільш підготовленими і прийняти максимально обґрунтоване рішення. Інша важлива проблема, яку можна вирішити за допомогою подібних моделей, – це оцінка та валідація біомаркерів, пошук їх взаємозв'язку з клінічними показниками, що використовуються для оцінки ефективності та безпеки майбутніх ліків.

Статистичні моделі використовуються для доказу статистичної обґрунто-

ваності отриманих в ході клінічних випробувань висновків. До того ж, за допомогою цих моделей можна проводити більш складні типи клінічних досліджень, такі, наприклад, як дослідження з адаптивним дизайном, коли, згідно з протоколом, дизайн може бути змінений відповідно до результатів, що були отримані під час проміжного аналізу. Подібні клінічні дослідження тільки починають активно використовуватися, але їх потенціал для зниження ймовірності провалу дослідження третьої фази дуже високий.

На сьогодні, враховуючи значний ймовірнісний характер клінічних досліджень, фармацевтична та біофармацевтична промисловість розширюють моніторинг ризиків за допомогою впровадження новітніх концепцій системи управління ними [4].

Таким чином, подальші наукові дослідження в означеному напрямку повинні вдосконалити клінічні дослідження та, як наслідок, сприяти прискоренню інноваційного процесу у фармацевтичній галузі. Від цього залежить не тільки конкурентоспроможність та прибутковість вітчизняних фармпідприємств, а й якість та тривалість життя усього населення України.

Література

1. Лікарські засоби. Належна клінічна практика : настанова 42-7.0:2008 / розроб. М. Ляпунов та ін. – Офіц. вид. – К. : МОЗ України, 2009. – 69 с.
2. Собкевич, О. Механізми забезпечення розвитку високотехнологічних та наукоємних виробництв у фармацевтичній галузі України : аналітична записка [Електронний ресурс] / О. Собкевич, А. Шевченко. – Режим доступу : <http://www.niss.gov.ua/articles/846> (дата звернення: 24.02.2019 р.)
3. Лукьянчук, Е. Мировой рынок клинических исследований [Електронний ресурс] / Е. Лукьянчук // Аптека. – 2012. – № 855 (34). – Режим доступа : <http://www.apteka.ua/article/158875> (дата звернення: 24.02.2019 р.)
4. Бондарчук, И. Мировые стандарты клинических исследований: состоялся 1-й Киевский клинический форум [Електронний ресурс] / И. Бондарчук // Аптека. – 2017. – № 1118 (47). – Режим доступа : <https://www.apteka.ua/article/435992> (дата звернення: 24.02.2019 р.)
5. Лисовская, Л. Патентование лекарственных препаратов и БАД [Електронний ресурс] / Л. Лисовская. – Режим доступа : <https://zuikov.com/ru/about/articles/2017/12/19/patentovanie-lekarstvennyh-preparatov-i-bad/> (дата звернення: 24.02.2019 р.)
6. Песков, К. В. Математическое моделирование при разработке лекарств / К. В. Песков // Вестник «Росздравнадзора». – 2013. – № 1. – С. 57-60.