

# Наука і виробництво — новий рівень партнерства в розробці та впровадженні інноваційних лікарських засобів

Наука відкриває тим, хто їй служить, грандіозні перспективи. А держава, яка не розвиває науку, неминуче перетвориться на колонію.  
Фредерік Жюліо Кюрі

**Як забезпечити нагальні потреби системи охорони здоров'я сучасними лікарськими засобами (ЛЗ) європейського рівня якості відповідно до тенденцій захворюваності? Чи готовий вітчизняний виробник до жорсткої конкуренції в умовах ринку Європейського Союзу (ЄС)? Наскільки реальними є перспективи українських фармацевтичних компаній щодо інноваційних розробок? Чи цей сегмент функціонуватиме лише як відтворювач закордонних ЛЗ?**

**25 листопада 2014 р. на базі фармацевтичного підприємства «Фармак» відбувся диспут експертів академічної науки та фахівців у сфері промислового виробництва з метою пошуку відповідей на ці складні запитання — спільне засідання керівного складу Національної академії медичних наук (НАМН) України та підприємств — членів Асоціації «Виробники ліків України» за участю представників Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України та Державної служби України з лікарських засобів.**

Метою засідання було обговорення питань ліквідації наявного в певних галузях медицини дефіциту ЛЗ за допомогою зусиль вітчизняних виробників, інтеграції розроблених у нашій країні оригінальних молекул у практику та підготовки національної фармацевтичної галузі до вступу України в ЄС. Модераторами заходу виступили генеральний директор ПАТ «Фармак» Філя Іванівна Жебровська та президент НАМН України, академік НАМН України, доктор медичних наук, професор Андрій Михайлович Сердюк.

## Реалії та проблеми R&D-сегменту

Член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», доктор медичних наук Тетяна Анатоліївна Бухтіарова розповіла про нові підходи до розробки ЛЗ.

— Результати досліджень, проведених в академічних установах, сприяли тому, що з 39 нових молекул, схвалених FDA у 2012 р., понад 50% були визнані регуляторним органом як перші у своєму класі (з новим унікальним механізмом дії), 33% призначалися для терапії рідкісних захворювань («препарати-сироти»).

## Довідка «ЗУ»

Терміни «хвороби-сироти» та «препарати-сироти» з'явилися у США в 1983 р. Статус «препарат-сирота» присвоюється продукту, призначеному для лікування патології, діагностованої менш ніж у 200 тис. мешканців країни. У Європі рідкими вважаються захворювання, що зустрічаються із частотою ≤5 випадків на 10 тис. чоловік. Із метою стимуляції розробки засобів для терапії рідкісних хвороб компаніям-виробникам надаються преференції на всіх етапах життєвого циклу «препаратів-сиріт». У США їх патентний захист становить 7 років.

Впровадження нових препаратів — тривалий, вартісний і ризикований процес. Між відкриттям ЛЗ та його практичним застосуванням — прірва, т. з. долина смерті. Із тисячі молекул, що пройшли всі етапи випробувань та схвалені відповідними органами, чільне місце на ринку займають лише 1-2. У всьому світі в інноваційному сегменті ринку спостерігаються значні труднощі: ефективність діяльності R&D знижується; мають місце зростання витрат на вказану сферу (розробку та промоцію ЛЗ) та суттєве зменшення кількості схвалених ЛЗ (зокрема, чисельності препаратів із позитивним результатом на вартісних — II та III фазах — клінічних випробувань); з'являються ліки, показання до застосування яких подібні до таких існуючих блокбастерів (маркетинг набуває форми спіральної конкуренції); спостерігається зміщення акцентів з розширення інноваційних компаній на такі форми діяльності, як злиття, альянси, ліцензійні угоди; посилюється роль капіталізації; відмічається агресивне збільшення чисельності генериків. Ситуація погіршується у зв'язку з тим, що низка препаратів, щодо яких вчені висловлювали великі сподівання, відкликани з ринку через непередбачувані побічні ефекти, виявлені під час клінічного використання.

Вкладання коштів у розробку та просування ЛЗ продовжує залишатись однією з довготривалих і ризикованих інвестицій у сфері високих технологій, яка, однак, за певних обставин може забезпечити безпрецедентний фінансовий успіх. Тому пошук балансу між ефективністю R&D-діяльності та пов'язаними з нею витратами — тема, що за будь-якого розвитку подій не втрапить своєї актуальності, і роль науки в цьому неспинно зростає.

Ключовий компонент практичного застосування знань — трансляційна медицина (її інтенсивний розвиток

розпочався у 2000 р.). За період з 2005 по 2014 рік кількість тематичних публікацій значно зросла.

## Довідка «ЗУ»

Трансляційна медицина — це алгоритм удосконалення передачі наукових знань від лабораторії до клініки, що спирається на найактуальніші наукові досягнення і використовується для розробки нових препаратів і медичних технологій. Основною метою даної галузі є прискорення впровадження в практику інновацій, інструментами — командний науковий підхід, багатопрофільне співробітництво вчених, практичних лікарів, фармвиробників.

На нинішньому етапі орієнтири при розробці ЛЗ суттєво змінилися: раніше 2-3 сполуки-лідери вивчалися в клінічних дослідженнях всіх фаз, а після завершення III фази приймалося рішення щодо продовження їх вивчення. Натомість зараз перевірка концепції дослідження здійснюється на ранніх етапах, увагу зосереджують на молекулах, для яких успіх є найбільш вірогідним, що дозволяє суттєво знизити фінансові витрати.

Оптимізація (скорочення тривалості) I фази дозволяє здешевити вартість досліджень на 9%, скорочення витрат на I, II та III фазах — на 10, 15 та 20% відповідно. Це досить суттєва економія, якщо врахувати, що в середньому вартість розробки препарату варіює від 800 млн до 1,5 млрд доларів США.

Розробку ЛЗ регламентує ICH M3 (R2), 2009 року схвалене європейськими регуляторними органами, 2010 року імplementоване в законодавстві Японії та США.

Надзвичайно важливу роль в оптимізації R&D-діяльності відіграє державно-приватне партнерство. Існує низка цікавих європейських ініціатив: European Lead Factory (відновлена робота дослідницьких компаній, які призупинили свою діяльність у 2010-2011 рр., шляхом їх об'єднання у European Screening Centre; бюджет — 196 млрд євро, 80 із яких надає Європейська комісія); ініціатива з розробки нового терапевтичного застосування існуючих молекул, запроваджена NIH (її підтримали AstraZeneca, Merck та ін.); глобальний проект Innovative Medicines Initiative (задіяні близько 30 партнерів, у т. ч. 23 провідні європейські університети та дослідницькі компанії). Все більше даних підтверджують: результативне публічно-приватне партнерство здатне змінити сам спосіб функціонування фармацевтичного сектору. Також розширюється мережа біомедичних наукових кластерів (зокрема, у Фінляндії, Данії та ін.), дослідницьких навчальних центрів та підрозділів.



Думаю, таким шляхом варто йти й Україні. Створення інновацій завдяки співробітництву, впровадження нових технологій потребують перегляду відносин між урядом та фарміндустрією зі зміною стимулу до розробки нових ЛЗ із бізнес-інтересів на потреби суспільства та розвиток науки. Я впевнена, що зусилля у створенні та просуванні ЛЗ матимуть успіх лише тоді, коли виробництво і наука ефективно взаємодіятимуть, образно кажучи, «обіймуться».

## Фармакоterapia в Україні: доступ ускладнено

Особливості вітчизняного фармацевтичного ринку та проблеми доступності фармакоterapiї в Україні проаналізував начальник відділу маркетингу госпітальних препаратів ПАТ «Фармак» Павло Юрійович Лукашевич.

— Дані дослідження 2009 р. свідчать про те, що 53% наших співвітчизників уникають візиту до фахівців, надаючи перевагу самолікуванню; більшість пацієнтів, які звернулися до сімейного лікаря, обмежуються його призначеннями. Іншою актуальною проблемою є поширеність поліпрагмації: згідно з даними опитування, виконаного у 2008 р., на 18% пацієнтів віком від 65 років припадає 60% усіх призначень ЛЗ. Крім того, фармацевтичний сегмент в Україні розвивався стихійно, без урахування існуючих потреб у ЛЗ, що призвело до їх дефіциту в окремих сферах. Порівняння кількості й асортименту представлених на вітчизняному ринку препаратів із такими Британського національного формуляру дозволяє виявити суттєву розбіжність: число доступних в Україні міжнародних непатентованих назв приблизно на 400 менше (32%); крім того, спостерігається нерівномірність забезпечення ними (якщо ситуацію щодо наявності отоларингологічних препаратів та вакцин умовно можна вважати сприятливою, то з переліку засобів для терапії патології ЦНС, схвалених у Великобританії, майже 40% на вітчизняному ринку відсутні). Топ-15 ЛЗ в Україні не співставний із таким Польщі, найбільш близької геополітично та ментально країни: наприклад, аторвастатин і раміпріл, які за частотою застосування нашими західними сусідами займають відповідно 7-е й 9-е місце, в нашій країні посідають позиції 33 та 100 («викривлене дзеркало»).

Тенденції в галузі ілюструє і середньорічний показник витрат пацієнтів на ЛЗ (без урахування державних закупівель). Українці витрачають близько 87, а поляки — 254 долари США. Держава закуповує лише 16% ЛЗ (для порівняння: в Білорусі — 23%, РФ — 27%, Казахстані — 50%).

На основі наведених даних можна зробити висновок, що доступ українських пацієнтів ускладнюється як факторами неекономічного характеру (відсутність засобу на ринку та ін.), так і фінансовими причинами (вартість іноземних препаратів за останні 6 міс зросла на 60%, вітчизняних — на 30%).

## Вітчизняне виробництво за європейськими стандартами

На досвіді впровадження фармацевтичних технологій, інновацій і міжнародних стандартів у діяльність компанії зупинився керівник департаменту досліджень та розробки ПАТ «Фармак» Андрій Михайлович Гой.

— Історія розвитку компанії «Фармак» (створена на базі Київського хіміко-фармацевтичного заводу ім. М.В. Ломоносова) — майже 90 років, з яких протягом 70 (за часів існування СРСР) діяльність підприємства була зосереджена на випуску високоякісних лікарських субстанцій (активних фармацевтичних інгредієнтів). Після здобуття Україною незалежності підприємство еволюціонувало у виробника готових лікарських форм і за короткий час трансформувалося у лідера вітчизняної фармацевтичної галузі за кількістю препаратів у портфелі (кардіологічного, отоларингологічного, ендокринологічного, офтальмологічного профілю та ін.). На ринках більш ніж 10 країн ЄС представлені рентгенконтрастні діагностичні речовини, вироблені компанією «Фармак» на контрактних умовах за замовленням західних партнерів; налагоджено співробітництво з Eli Lilly щодо випуску інсулінів.

Протягом останніх двох десятиліть на підприємстві створено близько 20 виробничих ділянок, у які міжнародними фінансовими інститутами інвестовано понад 200 млн доларів США. Сьогодні «Фармак» є власником модернізованого виробничого майданчика, важлива складова якого — сучасний лабораторний корпус. У процесі розробки та дослідження перебувають понад 130 активних

молекул у 300 лікарських формах; щорічно компанія виводить на ринок близько 20 нових позицій. (Слід зазначити, що цей процес є складним та потребує значних часових ресурсів: тривалість циклу від ідеї до її реалізації – від 2 до 10 років.)

Майже 7% прибутку «Фармак» інвестує в наукові дослідження та новітні розробки, у цій сфері задіяні 110 співробітників, отримано більш ніж 50 патентів, щорічно видається понад 10 охоронних свідоцтв.

У сфері доклінічних/клінічних випробувань реалізується близько 30 проєктів, компанія плідно співпрацює з 22 науковими установами НАМН України. Величезний досвід накопичений спеціалістами ПАТ «Фармак» щодо забезпечення регуляторної відповідності ЛЗ, розробки до сьє й адаптації їх до потреб різних країн (наші продукти зареєстровані майже в 50 країнах світу, створено близько 1 тис. наукових до сьє).

Що стосується біотехнологічних розробок, то позиція компанії така: найбільш оптимальним, на наш погляд, є забезпечення доступу українців до інновацій у цій сфері через партнерство зі світовими лідерами галузі. Створення біоаналогів – тривала (7-12 років) та високовартісна (100-200 млн доларів США) процедура; обсяг робіт при підтвердженні ідентичності цього продукту значно перевищує такий при впровадженні генерика. Очікувати на появу біотерапевтичних сполук та біоаналогів виробництва компанії «Фармак» варто не раніше 2020-х рр.

За даними статистики, з 10 тис. інноваційних молекул, які вивчаються, в практику впроваджується лише одна. Чи готові українські виробники постійно втрачати кошти заради гіпотетичного успіху? Можливо, наразі більш актуальним є забезпечення промислового випуску розроблених раніше молекул? До таких відносяться антраль (ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»), ізодибут (ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України») та ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»), енісаміум йодид. «Фармак» виступає промисловим майданчиком для цих препаратів, серед яких, безперечно, найперспективнішим є енісаміум йодид (Амізон).

Науково-технічний потенціал компанії, що входять до складу Асоціації «Виробники ліків України», дозволяє за 5-7 років ліквідувати дисбаланс між потребами та пропозицією ЛЗ, представити на ринку відтворені препарати з формулярного переліку. Разом із тим потрібно зберегти доступ до локальних інновацій за допомогою формування науково-промислових кластерів.

#### Довідка «ЗУ»

До складу Асоціації «Виробники ліків України» входять:

- ПАТ «Фармак»;
- ПАТ НВЦ «Боршівський ХФЗ»;
- ТДВ «ІнтерХім»;
- ТОВ «Юрія-Фарм»;
- ТОВ «Кусум Фарм».

Загалом ці компанії виробляють 43% вітчизняних ЛЗ.

#### Знак якості

На питаннях контролю якості ЛЗ зосередила увагу завідувач Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості ЛЗ ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України» (м. Київ), кандидат екологічних наук **Наталія Вадимівна Останіна**.

– Проевропейський шлях, обраний Україною, диктує фармацевтичній галузі певні правила відносно виробництва, розповсюдження, реалізації та контролю ЛЗ (GCLP).

Існує декілька елементів регулювання фармацевтичного сектору: законодавча база (включає понад 100 документів і характеризується постійним оновленням), система ліцензування, реєстрації, державного контролю, взаємодія з лабораторіями оцінки контролю якості. В Україні функціонує близько 40 уповноважених лабораторій із контролю якості, однак акредитацію, атестацію та сертифікацію відповідно до сучасного європейського законодавства має лише одна – Державна науково-дослідна лабораторія з контролю якості ЛЗ ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України» (створена у 1996 р.). Основним критерієм, за яким оцінюють компетентність установи, є стандарт ISO/IEC 17025:2006. Головне завдання лабораторних структур з контролю якості – забезпечити відповідність сучасним стандартам, що дозволяє спеціалістам отримувати достовірні дані в процесі випробування ЛЗ і приймати правильні рішення, аналізуючи результати цих досліджень.

Наша установа активно співпрацює з вітчизняними регуляторними органами; єдина серед українських входить у список лабораторій Глобального фонду з питань СНІДу, туберкульозу та малярії; характеризується високим науковим потенціалом (серед її працівників – 36 наукових співробітників, 3 доктори і 4 кандидати наук, 8 пошукувачів наукового ступеню), забезпечена новітнім оснащенням. На сьогодні лабораторія займається проведенням

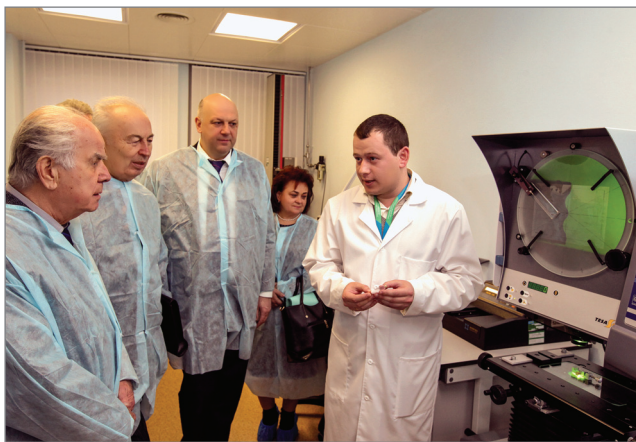
контролю якості в системі державного контролю; відтворення методик під час реєстрації та передреєстраційного етапу; розробкою методів контролю якості; вивченням стабільності ЛЗ; оцінкою біоеквівалентності in vitro; наданням консультативно-методичної допомоги підприємствам та установам з приводу контролю якості ЛЗ; бере участь у розробці нормативних актів та ін., діяльності робочих груп МОЗ України та ін.

Середній річний показник проконтрольованих лабораторних серій – близько 7 тис. (переважно це дослідження фізико-хімічних, мікробіологічних властивостей, токсичності, мікробіологічної чистоти; найчастіше вивчалися ЛЗ, дієтичні добавки, дезінфектанти, дитячі іграшки, ін.).

На сьогодні в Україні існує потреба в створенні аналітичного центру, здатного виконувати весь спектр досліджень з контролю якості ЛЗ (від розробки до отримання кінцевого продукту). Важливою є робота і щодо широкого впровадження критеріїв GLP (на жаль, отримати відповідний сертифікат у нашій країні неможливо; найчастіше українські лабораторії звертаються до фахівців з Угорщини, Словаччини та ін., візит яких коштує від 10 тис. євро).

#### Загроза національній безпеці

Старший науковий співробітник лабораторії імунології та вакцинпрофілактики ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук **Ігор Леонідович Марієв** розглянув болючу для нашої країни тему – забезпечення населення України засобами специфічної профілактики інфекційних захворювань.



– Впровадження профілактичних програм, починаючи з 1993 р., сприяло позитивним зрушенням щодо підвищення рівня охоплення населення щепленнями до >95%, досягнення контролю над епідеміологічною ситуацією в країні, сертифікації нашої країни як території, вільної від поліомієліту. Проте в останні роки спостерігається невтішна динаміка. Зокрема, у 2013 р. Україну було виключено зі списку сертифікованих щодо поліомієліту держав (у стічних водах в Ізраїлі було виявлено дикий поліовірус, а у зв'язку з традиційним вересневим паломництвом хасидів в Україну загроза повторної появи захворювання на нашій території була класифікована як висока).

На жаль, сьогодні Україна майже на 100% залежить від поставок профілактичних препаратів (вакцин, імуноглобулінів, сироваток та бактеріофагів) з-за кордону. Лише місяць тому була вирішена критична проблема щодо забезпеченості малюків вакциною БЦЖ шляхом зняття з карантину близько 400 тис. доз (слід зазначити, що виробляється вона в РФ).

Показово, що в українській Календар профілактичних щеплень внесено 11 інфекцій, тоді як у відповідні документи європейських держав – 13 і більше. Згідно з рекомендаціями ВООЗ та МОЗ України для забезпечення надійного епідеміологічного контролю рівень охоплення щепленнями повинен перевищувати 95%, однак в Україні даний показник неухильно знижується (станом на вересень 2014 р. – <50% для основних груп інфекцій) і характеризується значною варіабельністю (наприклад, показник охоплення щепленнями проти поліомієліту у 2013 р. у м. Севастополі та Донецькій області становив 95 і 56% відповідно, проти гемофілії інфекції – 70% у АР Крим та 1% у Львівській області).

Недостатня увага приділяється вакцинації проти вітряної віспи, менінгококової, пневмококової інфекції, вірусу папіломи людини, здатного викликати рак шийки матки (є другою за значенням після вакцини проти гепатиту В, що знижує ризик гепатоцелюлярної карциноми).

На сучасному етапі вакцинація є безальтернативним, дієвим, економічно вигідним методом профілактики інфекцій та контролю епідеміологічної ситуації. Разом з тим у нашій країні засоби для проведення імунопрофілактики не випускаються (окрім фасуються in bulk), тому одне з надважливих завдань для вітчизняних виробників – налагодити масове виробництво цих засобів, що дозволить Україні зменшити залежність від іноземних постачальників та, безумовно, сприятиме збереженню генофонду та посиленню національної безпеки.

#### Потреби педіатричної галузі

Завідувач лабораторії клінічної фармакології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор **Анатолій Григорович Ципкун** наголосив на потребах, які існують у галузі, зокрема, акцентував увагу на відсутності лікарських форм для застосування в новонароджених (в т. ч. у недоношених).

– Останні 6-7 років Україна користується правилами ВООЗ, згідно з якими необхідно намагатись урятувати кожного новонародженого від 22 тиж (фактично це крихіткі вагою 500-550 г), що зумовлює певні особливості лікувальної тактики. У недоношених малюків недосконали механізми детоксикації у зв'язку з незрілістю печінки та нирок, підвищене всмоктування, тривала евакуація вмісту шлунка, підвищена чутливість до болю, незначний об'єм циркулюючої крові (лише 40 мл), неможливе застосування капсул/таблеток, ліки вводяться переважно парентерально, що супроводжується значними труднощами під час дозування та безпідставними економічними витратами (наприклад, використовується 1/10 ампули, інші 9/10 утилізуються). У доношених новонароджених підвищена схильність до токсичних реакцій, обмежене застосування пероральних форм, нижча чутливість до деяких антибіотиків, рідше виникає аміноглікозидна нефропатія, більш виражена ототоксична дія препаратів і т. ін. Змінюються такі фармакокінетичні параметри, як абсорбція, розподіл ЛЗ, його метаболізм і виведення. Вміст жирової тканини в організмі недоношених новонароджених – лише 1% (у дорослої людини – 20%),



кількість жировмісних речовин менша, показник зв'язування білків із плазмою крові значно нижчий, спостерігається відносна гіпопротеїнемія/альбумінемія, гематоенцефалічний бар'єр більш проникний для ЛЗ (що зумовлює підвищений ризик побічних ефектів). Чи можливо передбачити ефективність та безпеку ЛЗ у цієї категорії пацієнтів, відносно якої відсутні відповідні наукові розробки, дані клінічних випробувань?

Серед 14 тис. ЛЗ, присутніх на вітчизняному ринку, для лікування дітей призначені приблизно 300 препаратів. Відносно сприятлива ситуація щодо забезпечення ліками пульмонологічного та гастроентерологічного профілю, лімітований асортимент жарознижувальних, антигельмінтних засобів, імуностимуляторів і вітамінів, існує дефіцит препаратів для лікування кардіоваскулярних порушень, патології сечовидільної та нервової систем. ЛЗ для дітей представлені переважно іноземними виробниками, відсутність дитячих дозувань змушує лікарів і батьків «ламати», «ділити» або «подрібнювати» ЛЗ, що є неприпустимим.

У серпні 2006 р. експертами ВООЗ та Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ) було розроблено план щодо розширення доступу до форм ЛЗ, призначених для застосування у дітей. Європейський парламент схвалив закон, що зобов'язує фармацевтичні компанії випускати лікарські форми для дітей. Потреба забезпечення української педіатричної служби такими ліками надзвичайно гостра; сподіваюся, зусиллями вітчизняних виробників її буде вирішено.

У програмі засідання було передбачено робочий візит у щойно створений центр розробки фармацевтичних препаратів та лабораторно-технологічний комплекс підприємства «Фармак». Просторі приміщення, обладнані за останнім словом науки та техніки, й огляд, який на найвищому рівні проводили як досвідчені професіонали, так і молоді талановиті працівники, справили надзвичайне враження на присутніх. Порівняння нинішнього заводу з його фото 30-річної давнини остаточно переконує: розуміє позитивні трансформації можливі навіть у короткотерміновій перспективі в галузі в цілому.

Сподіваємось, успішна діяльність тандему науковців і вітчизняних фармацевтичних компаній сприятиме такому ж суттєвому прогресу в галузі інновацій.

Підготувала **Ольга Радучич**

3