

Клинические исследования в онкологии — один из важнейших путей доступа к инновационным препаратам в Украине



24 марта 2017 г. в Киеве состоялся Международный форум «Улучшение доступа к лекарствам. Онкология в центре внимания», в котором приняли участие ведущие зарубежные и отечественные эксперты. В рамках форума обсуждались организационные вопросы и перспективы более активного привлечения Украины к участию в международных клинических исследованиях. Данный аспект очень важен для развития украинской медицины, поскольку участие в клинических исследованиях для пациентов – часто единственный путь доступа к инновационному лечению, а для врачей – возможность приобрести новый опыт и расширить знания.



«Обеспечение своевременной регистрации и доступа населения к эффективным, безопасным и качественным лекарственным средствам является одной из важнейших задач здравоохранения каждой страны», — отметила в своем докладе **заместитель директора по клиническим вопросам ГП «Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины» Людмила Ивановна Ковтун.**

Представляя основные направления работы Государственного экспертного центра (далее – Центр), она указала, что одно из них – это проведение экспертизы материалов досье лекарственных средств, которые подаются на регистрацию/перерегистрацию, а также экспертизы материалов клинических исследований с целью проведения их в Украине.

Важными направлениями работы Центра также являются: внедрение и развитие системы фармаконадзора, методическое сопровождение разработки медико-технологических документов системы стандартизации медицинской помощи, внедрение формулярной системы, а также мониторинг цен на лекарственные средства.

Кроме того, большое внимание Центр уделяет и просветительской деятельности: проводит обучающие семинары по действующей нормативной базе в сфере регистрации лекарственных средств и проведению клинических исследований для экспертов, исследователей, представителей этических комиссий, заявителей, производителей и т.п.

Надлежащее качество, эффективность, доступность лекарственных средств могут быть обеспечены за счет гармонизации нормативно-правовой базы с законодательством Европейского Союза, а также имплементации норм по регулированию обращения лекарственных средств, внедрения всех необходимых практик на этапе клинических, доклинических исследований и регистрации лекарственных средств (GMP, GLP, GCP, GPhP, GRP). Благодаря требованиям по созданию системы сертификации и приведению ее в соответствие с международными стандартами ISO повышается эффективность системы управления качеством лекарственных средств.

Клинические исследования лекарственных средств – это необходимое условие для доказательства их эффективности и безопасности именно для человека. Создавая благоприятные условия для увеличения количества клинических исследований в Украине, что означает новые инвестиции, мы будем способствовать развитию мощного механизма, который позволит применять новейшие лекарственные средства, новейшие технологии и схемы лечения, причем особенно это важно для пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями. При анализе статистики одобренных к проведению в Украине клинических исследований в онкологии была отмечена тенденция к их увеличению в течение последних трех лет. В нашей стране клинические исследования в онкологии занимают одно из первых мест среди других направлений медицины как по числу включенных пациентов, так и по количеству одобренных клинических исследований лекарственных средств. Это непосредственно связано с тем, что онкологические заболевания продолжают занимать одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения, что приводит к поиску новых методов лечения и активной разработке инновационных лекарственных препаратов в этой области. Увеличение количества клинических исследований по изучению новых препаратов позволит привлечь большее количество пациентов, которые

планируют участвовать в клинических исследованиях в онкологии, и, как следствие, они могут получить доступ к новым препаратам и лечению новыми схемами.

На сегодняшний день, согласно Государственному реестру лекарственных средств зарегистрировано более 10 000 наименований препаратов, из них 375 – средства для химиотерапии онкологических заболеваний (20% из которых – оригинальные препараты). Поэтому участие пациентов в клинических исследованиях новых препаратов позволит обеспечить доступ к такому лечению уже на ранних стадиях заболевания.

На сегодняшний день регистрация лекарственных средств в Украине проводится в соответствии с действующей нормативной базой. Это Закон Украины «О лекарствах», приказ МЗ от 23.07.2015 № 460 «О внесении изменений в Порядок проведения экспертизы регистрационных материалов на лекарственные средства...» и приказы МЗ, которые обеспечивают регистрацию препаратов по упрощенной процедуре, — это приказ МЗ от 03.11.2015 № 721 «Порядок проведения экспертизы об аутентичности регистрационных материалов на лекарственные средства, которые подаются на государственную регистрацию с целью их закупки специальными организациями», а также приказ МЗ от 17.11.2016 № 1245 «Порядок рассмотрения материалов на лекарственные средства, которые подаются на государственную регистрацию/перерегистрацию... которые зарегистрированы компетентными органами США, Швейцарии, Японии, Канады, Австралии и централизованной процедурой в странах ЕС».

К настоящему времени по упрощенной процедуре и в соответствии с приказом МЗ от 03.11.2015 № 721 было зарегистрировано 17 препаратов. Это ускоряет доступ украинских пациентов к инновационному лечению и позволяет отечественной медицинской отрасли развиваться, не отставая от стран, лидирующих в этом направлении.

По словам Л.И. Ковтун, в Украине достаточно хорошо развита система фармаконадзора. Ее главные задачи – отслеживание уже разрешенных к использованию лекарственных средств, определение отдаленных эффектов при длительном их применении и оценка их безопасности. Одна из значимых функций системы фармаконадзора – это проведение разъяснений и семинаров для врачей с целью привлечения их к наблюдению за безопасностью лекарственных препаратов на местах.

В 2017 г. запланировано внедрение новых видов экспертных работ, в частности упрощение процедур регистрации лекарственных средств, развитие электронных коммуникаций. Вводится обучение этических комиссий, работающих при лечебно-профилактических учреждениях и принимающих участие в экспертизе материалов клинических исследований.

Актуальные вопросы и последствия включения Украины в международные программы по клиническим исследованиям в онкологии рассматривались в панельной дискуссии «Международные многоцентровые клинические исследования в области онкологии как важный путь к доступу к лекарствам в Украине». В дискуссии приняли участие: **заведующий отделом химиотерапии Львовского государственного онкологического регионального лечебно-диагностического центра, доцент, кандидат медицинских наук Ярослав Васильевич Шпарик; заместитель директора по клиническим вопросам ГП «Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины» Людмила Ивановна Ковтун; доцент кафедры онкологии и медицинской радиологии**

Днепропетровской медицинской академии Виктор Федорович Завизион; председатель подкомитета по клиническим исследованиям Европейской бизнес ассоциации, кандидат медицинских наук Алексей Геннадиевич Михеев; член подкомитета по клиническим исследованиям Европейской бизнес ассоциации Дмитрий Николаевич Семенов. В роли модератора выступил директор по медицинским и регуляторным вопросам компании «Такэда Украина», доктор медицинских наук Александр Ефимович Марков.

В первую очередь обсуждался непосредственный опыт украинских специалистов, принимавших участие в проведении клинических исследований в рамках международных программ. Так, Я.В. Шпарик на примере Львовского государственного онкологического регионального лечебно-диагностического центра проиллюстрировал возможности повышения финансирования и обеспечения центра базовыми медикаментами благодаря его участию в клинических исследованиях по онкологии.

Лечение онкологических пациентов требует существенных финансовых затрат, что непосильно для бюджета семьи. Важным путем улучшения доступа украинских пациентов к современному лечению является привлечение их в клинические исследования.

Всего в мире проводится 41 261 клиническое исследование, в том числе в Украине – 375, из которых 79 – с набором пациентов. Важно, что клинические исследования охватывают многие региональные города: это значительно облегчает доступ больных к таким программам. Остается актуальной проблемой расширения объемов проведения клинических исследований в Украине.

Рассматривался опыт создания и значимость программы борьбы с раком в США, которая изначально сопровождалась общегосударственной поддержкой и мощным финансированием. Результатом данной программы стало снижение смертности, расшифровка генома опухолей и связанные с ней последствия, в частности появление принципиально новых препаратов. Главной задачей в США остается обеспечение доступа пациентов к участию в клинических исследованиях. Таким образом, сделан вывод о необходимости внедрения данного опыта и в Украине: участие в клинических исследованиях существенно улучшит доступ украинских больных к современному лечению, что, в свою очередь, будет способствовать увеличению продолжительности их жизни.

Л.И. Ковтун, говоря о клинических исследованиях в Украине, акцентировала внимание на этапах проведения экспертизы материалов клинических исследований в Государственном экспертном центре. На начальном этапе заявитель подает в центр административных услуг заявление на проведение клинических исследований. Следующим шагом является предоставление всех необходимых документов в Центр, где непосредственно осуществляется экспертиза материалов клинического исследования. Досье препарата, протокол, перечень мест проведения клинического исследования рассматриваются экспертами Центра и специализированными комиссиями с целью всесторонней оценки возможности проведения такого исследования в Украине. Если все документы соответствуют нормативным требованиям, Центр дает рекомендации к проведению, а МЗ утверждает проведение клинического исследования соответствующим приказом. В случае отрицательного решения, если все эксперты соглашаются с необходимостью доработки или внесения существенных изменений в протокол клинического исследования, то материалы возвращаются на доработку заявителю.

Государственный экспертный центр тщательно контролирует сроки проведения экспертизы. Согласно нормативным документам как Европы, так и Украины (приказ МЗ от 23.09.2009 № 690 «Об утверждении Порядка проведения клинических исследований лекарственных средств и экспертизы материалов клинических исследований и Типового положения о комиссиях по вопросам этики»), срок проведения экспертизы не превышает 60 дней. Указанный срок является

общепринятым и в других странах, например в странах ЕС, для проведения экспертных работ, связанных с рассмотрением материалов клинических исследований. Параллельно с экспертизой материалов в Центре проводится рассмотрение материалов клинического исследования в локальных этических комиссиях, которые создаются и работают в лечебных учреждениях.

После одобрения клинического исследования его материалы рассматриваются локальными этическими комиссиями. Во многих странах уже сегодня одобрения результатов этической экспертизы достаточно, чтобы получить разрешение на проведение клинического исследования. В Украине же необходимы два разрешительных документа: одобрение этической комиссией в лечебном заведении, где проводится клиническое исследование, и выписка из приказа МЗ, которым утверждается протокол клинического исследования.

В ходе клинического исследования в местах его проведения (в лечебно-профилактических частных и государственных учреждениях здравоохранения разного уровня) Государственный экспертный центр осуществляет клинический аудит (инспекцию клинического исследования). Как отметила Л.И. Ковтун, важно понимать, что клинический аудит направлен прежде всего на повышение квалификации врача-исследователя той области медицины, в которой проводится клиническое исследование, понимание им важности участия в клинических исследованиях, соблюдение всех нормативных требований и необходимых процедур ведения базы документов.

Ориентация на специалистов высокого уровня будет способствовать привлечению к проведению клинических исследований спонсорских программ, а это влияет на количество включенных в исследование пациентов и сроки проведения исследований с целью изучения эффективности и безопасности медицинских препаратов, а также, соответственно, сроки выхода препарата для медицинского применения. Украина имеет большой потенциал для участия в клинических исследованиях с точки зрения врачей, которые способны провести эти исследования на высоком профессиональном уровне и в установленные протоколом сроки.

В.Ф. Завизион, раскрывая возможности лечения онкологических больных в Украине с помощью клинических исследований, привел статистику онкологической заболеваемости и смертности. По его словам, треть пациентов узнают свой диагноз уже на поздних стадиях заболевания и не получают специального лечения, более 30% умирают, не прожив и года после постановки диагноза. В абсолютных числах за год умирает около 40 тыс. человек.

Низкий уровень государственного финансирования и, как следствие, неспособность больных самостоятельно обеспечить себя лекарствами, а также отсутствие медицинского страхования в Украине представляют собой проблему, которая может быть решена благодаря популяризации клинических исследований, что, в свою очередь, привлечет мощную финансовую помощь, которая зачастую значительно выше государственного обеспечения и страховых выплат. Участие в исследовании позволяет оптимизировать сроки лечения пациента несмотря на его ограниченные финансовые возможности и усовершенствовать методы лечения онкологических больных за счет применения инновационных технологий.

По количеству клинических исследований в онкологии лидируют Соединенные Штаты Америки — там в настоящее время проводится более 7 тыс. исследований, в Европе — 4,5 тыс., в Евразии — 240. Первенство среди стран Европы удерживают Франция и Германия, в Украине количество клинических исследований относительно невелико.

Днепропетровская медицинская академия осуществляет клинические исследования применения инновационных препаратов при 11 локализациях опухолей. В их числе — рак легкого (8 исследований, на которые приходится 50% всех пациентов, участвующих в исследовательских программах); рак молочной железы (6 исследований, 25% всех включенных в исследования больных). Кроме того, проводятся 3 исследования с участием пациентов с лимфомами, 7 исследований в области онкоурологии и одно при меланоме.

В.Ф. Завизион проанализировал получение Украиной средств для проведения клинических исследований. По его словам, на одного пациента в месяц уходит около 5 тыс. долларов, для лечения 100 больных в месяц — 500 тыс. долларов, в год — 6 млн долларов. Среди причин, препятствующих развитию программ клинических исследований в Украине, — отсутствие адекватной информации, антиреклама со стороны некоторых СМИ, конфликт интересов с врачами, не участвующими в таких программах.

Следующий этап обсуждения включал вопросы практического содействия клиническим исследованиям и роли в них контрактных исследовательских организаций, таких как

Европейская бизнес ассоциация (ЕВА). А.Г. Михеев отметил, что ЕВА — одна из крупнейших бизнес ассоциаций в Украине, которая объединяет более 900 компаний различной направленности, ее цель — установление связей между украинскими и международными компаниями, помощь в налаживании партнерских отношений с государством. В рамках ЕВА с 2009 г. в Украине работает подкомитет по клиническим исследованиям, включающий 33 представителей фармацевтического бизнеса и контрактно-исследовательские организации.

Основные цели деятельности подкомитета — обеспечить соблюдение всеми сторонами международных стандартов при проведении исследований, создать благоприятные условия для развития отрасли в Украине, гармонизировать и совершенствовать нормативно-правовую базу путем сотрудничества с соответствующими государственными структурами.

Что касается истории развития клинических исследований в Украине, то первое официальное разрешение на их проведение было получено в 1996 г., первые исследования в области онкологии проводились в 1999 г. и сопровождались значительными сомнениями международных партнеров в целесообразности использования Украины в качестве места для клинических исследований. Однако в течение следующих 5 лет высокий уровень проведения клинических исследований в области онкологии в Украине стал маркером качества и способствовал расширению работы по международным программам. Максимальное количество клинических исследований проводилось в 2008 г., на основании чего и было принято решение о создании подкомитета.

Результатом клинических исследований в области онкологии в 2011-2015 гг. стал доступ к новым методам лечения. В медицинскую практику было внедрено свыше 70 новых лекарственных средств для лечения пациентов более чем с 20 видами онкологических заболеваний. На сегодняшний день во всем мире продолжают развиваться многочисленные инновационные исследования, темпы развития медикаментозных методов лечения остаются высокими.

За последние 5 лет наиболее распространенными заболеваниями, которые изучались и для лечения которых было зарегистрировано наибольшее количество новых лекарственных средств, стали лейкоз и лимфома. В Украине зарегистрированы 65% существующих инновационных препаратов. Более того, Украина — одна из стран Восточной Европы, где новые лекарства, и прежде всего препараты для онкологии, проходят быструю процедуру регистрации и получают регистрационное удостоверение.

За последние 10 лет портфолио новых онкологических препаратов, находящихся на конечной стадии клинической разработки, выросло на 63%. Наибольший интерес для разработчиков представляют таргетные препараты — им было посвящено 78% исследований в 2005 г. и 90% в 2015-м.

Из всех исследуемых сегодня лекарственных средств самым мощным портфолио располагает препарат для лечения мелко-клеточного рака легкого: он насчитывает 76 продуктов, находящихся в различных фазах разработки; второе место по количеству занимают 44 продукта для лечения меланомы.

Всемирное портфолио разработок в области онкологии (исследования поздней фазы) сегодня насчитывает 589 продуктов, созданных 511 компаниями-разработчиками, из них 20 — крупные многонациональные корпорации. Основные центры разработки онкологических препаратов находятся в небольших инновационных компаниях, которые затем передают права на молекулу более крупным компаниям. В последние 4 года именно небольшие компании разрабатывают инновационные препараты и методы, а значит, существует перспектива, что Украина будет иметь доступ к исследованию данных продуктов.

ЕВА и ее подкомитет объявили 2017-й годом продвижения Украины как места проведения клинических исследований. Сотрудничество организаторов — разработчиков клинических исследований с регуляторными, экспертными органами и врачами — необходимое условие для построения механизмов внедрения практики клинических исследований.

Отвечая на вопрос о способности таких организаций, как ЕВА, повлиять на тенденцию к сокращению клинических исследований, наблюдающуюся на протяжении нескольких последних лет, Д.Н. Семенюта отметил, что основной проблемой является низкий уровень лояльности и осторожное отношение к клиническим исследованиям. В то же время клинические исследования — это важный движущий фактор развития медицины, однозначную пользу от которого получают все участники, в том числе и государство, в плане рефинансирования и дополнительного финансирования больных.

Сравнивая опыт Португалии, Греции, Румынии, Болгарии, которые в период кризиса смогли внедрить реформы по приоритизации клинических исследований (предоставление приоритетности государственным программам создания благоприятных условий для клинических исследований), Д.Н. Семенюта указал на необходимость осуществления такой государственной политики и в Украине.

Серьезным препятствием к внедрению клинических исследований служат невежественные попытки внушить населению мысль о том, что такие исследования есть не что иное, как «опыты над людьми», и поэтому проводятся только в так называемых странах третьего мира. На самом деле основная масса клинических испытаний проводится в США, Европе и Канаде, где один крупный центр осуществляет 500-600 исследований в год, тогда как в Украине за последние 4 года проводится в среднем по 200 исследований в год на всех вместе взятых клинических базах. В 2010 г. в США проводилось 46 558 международных многоцентровых клинических испытаний, во всех странах бывшего СНГ в целом только 1528, из них в Украине — 530 (www.clinicaltrials.gov). Польша лидирует среди стран Центральной и Восточной Европы по количеству клинических испытаний, чему способствует правительственная поддержка, особенности региональной политики, а также привлечение средних и малых клиник (частных, государственных и муниципальных) в качестве баз для проведения исследований. В то же время, по данным ЕВА, в Украине только 20% потенциальных клинических баз были задействованы в проведении клинических испытаний.

Риски, связанные со смертностью в ходе клинических исследований, тоже не подтверждаются: смертей, обусловленных клиническими исследованиями, в 10 раз меньше, нежели вызванных врачебной ошибкой. Риск минимален благодаря работе регуляторных органов: они тщательно проверяют материалы, поступающие на исследование. Более того, в Украине в основном проводится III фаза исследований, на которой препарат считается прогнозируемым.

Д.Н. Семенюта подчеркнул: более активное вовлечение украинских клинических баз в международные исследования будет способствовать развитию последних, обеспечит высокотехнологическое наукоемкое развитие сектора здравоохранения. Интенсивные клинические исследования будут способствовать сохранению кадрового потенциала в системе здравоохранения, улучшат доступ к инновационным препаратам и передовым медицинским технологиям (которые иначе были бы недоступны), обеспечат приток финансов в экономику и систему здравоохранения Украины, а также повысят имидж нашей страны в мировом научном и фармацевтическом сообществе.

Для дальнейшего внедрения клинических исследований необходимо доработать Закон Украины «О лекарственных средствах» от 1996 г., поскольку в нем практически отсутствует информация о клинических исследованиях.

Неоднозначную реакцию вызвал вопрос о привлечении средств массовой информации к освещению клинических исследований. Большинство участников дискуссии указали на отрицательный опыт сотрудничества со СМИ, когда имели место факты недостоверного освещения и искажения информации. В то же время существует потребность в распространении и популяризации как самого процесса проведения клинических исследований, так и их результатов, и в этом случае СМИ являются самым действенным средством, способным влиять на формирование положительного отношения к клиническим исследованиям в целом и сделать информацию о них общедоступной. Но существует смежная проблема неразглашения информации, так как большинство данных в клинических исследованиях конфиденциальны и не могут быть опубликованы или использованы без разрешения спонсоров этих исследований. Поэтому вопрос об участии СМИ в популяризации клинических исследований и последствиях данного шага остается открытым.

Подводя итоги дискуссии, участники подчеркнули, что в Украине уже создан благоприятный регуляторный климат — в частности на основе деятельности Государственного экспертного центра. Также имеются высококвалифицированные центры, которые начиная с 1996 г. проводят качественные клинические исследования. Все эти факты делают Украину привлекательной для включения в международные программы по клиническим исследованиям. В то же время существуют и препятствия на пути такого сотрудничества — критически важными моментами являются формирование лояльности со стороны государственной власти и популяризация международных клинических исследований как реального пути к улучшению качества онкологической помощи.

Подготовила **Ирина Жовтоног**
Фото **Романа Мельника**

При поддержке ООО «Такеда Украина».
UA/ADC/0617/0020