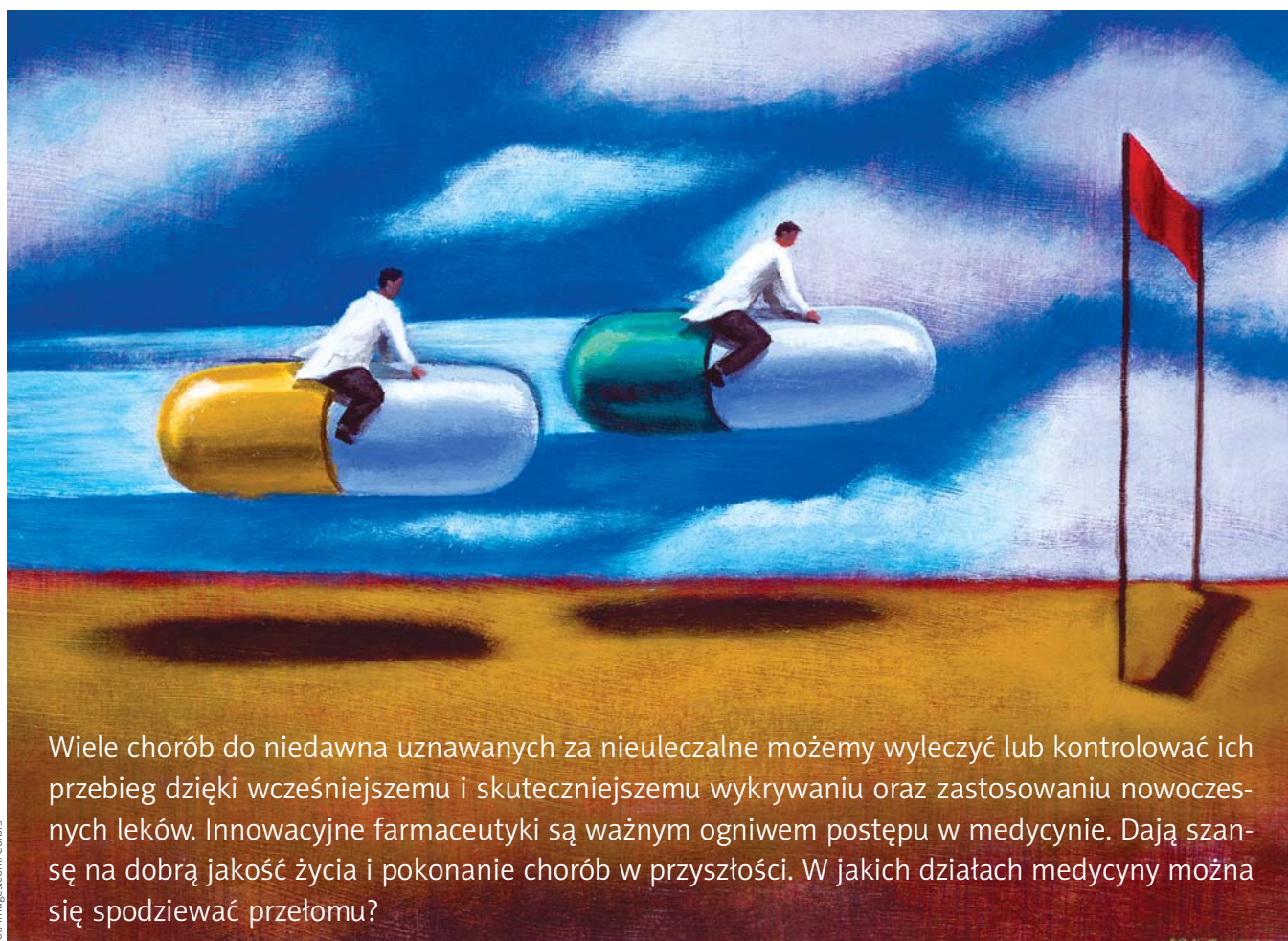


Przełomowe terapie w leczeniu farmakologicznym

O krok od rewolucji

Anna Tyszka



Wiele chorób do niedawna uznawanych za nieuleczalne możemy wyleczyć lub kontrolować ich przebieg dzięki wcześniejszemu i skuteczniejszemu wykrywaniu oraz zastosowaniu nowoczesnych leków. Innowacyjne farmaceutyki są ważnym ogniwem postępu w medycynie. Dają szansę na dobrą jakość życia i pokonanie chorób w przyszłości. W jakich działach medycyny można się spodziewać przełomu?

Na świecie prowadzonych jest kilka tysięcy badań nad nowymi lekami, niestety, nie wszystkie kończą się powodzeniem. Oczywiście koszty wprowadzania coraz lepszych farmaceutyków są wysokie i gwałtownie wzrosły w ostatnich dziesięcioleciach. Według analiz, średni koszt badania leku w latach 80. XX w. wynosił 100 mln USD, a w 2005 r. kilkanaście razy więcej – ponad 1,3 mld USD¹. Z powodu dużych nakładów wysokie są także ceny nowych preparatów. Niektóre leki po wprowadzeniu na rynek przyniosły jednak wysokie dochody ze sprzedaży, wynoszące powyżej miliarda dolarów rocznie. Nazywano je *blockbuster drugs*. W rankingu tych farmaceutyków znalazło się

ponad 100 leków, z których najczęściej kupowany przez pacjentów przyniósł dochód ponad 12 mld USD rocznie. Głównie są to leki stosowane w chorobach przewlekłych. Należą do nich inhibitory reduktazy HMG-CoA, inhibitory agregacji płytek krwi, inhibitory pompy protonowej, LABA i wziewne glikokortykosteroidy oraz insuliny².

Choroby rzadkie

Problemem są choroby rzadkie, na które cierpi niewielki odsetek pacjentów, badania nad nimi zaś nie będą w stanie przynieść w przyszłości wysokich dochodów. W związku z tym w USA w 1983 r. uchwalono

ustawę wspierającą badania i rozwój leków stosowanych w chorobach sierocych. Od tego czasu wzrosła kilkanaście razy liczba zarejestrowanych farmaceutyków, co w pewnym stopniu poprawiło sytuację. Nadal jednak w wielu krajach nakłady na badania i rozwój w zakresie *orphan drugs* są znikome i wymagają dodatkowych funduszy od instytucji rządowych oraz fundacji. W trakcie badań jest kilkaset leków, choć dotyczą kilku tysięcy chorób, jak np. lek, który mógłby znaleźć zastosowanie w zespole Lennoksa-Gastauta czy ataksji Friedreicha³.

Onkologia

Onkologia stanowi jedną z ważnych dziedzin medycyny. Stale prowadzonych jest wiele badań klinicznych z zastosowaniem innowacyjnych leków w poszczególnych typach nowotworów. Szczególnego znaczenia nabierają efekty osiągnięte dzięki nim w ostatnich latach. W krajach rozwiniętych zaczęto bowiem obserwować spadek liczby zgonów spowodowanych chorobami nowotworowymi. Jest to wynikiem złożonych działań zarówno w zakresie profilaktyki pierwotnej, wczesnego wykrywania chorób, jak i zastosowania nowych terapii.

Oczywiście, znacznie lepsze efekty uzyskuje się w leczeniu chorób we wczesnym stadium. Jest to także mniej kosztowne, zarówno jeśli chodzi o leczenie, jak i monitorowanie efektów. Wymaga jednak odpowiedniej organizacji działań profilaktycznych, nadzoru nad ich realizacją, a także określenia ścieżki postępowania w wypadku postawienia określonej diagnozy oraz czasu, w jakim powinny być zastosowane pilniejsze procedury.

Badania kliniczne nad zastosowaniem nowoczesnych terapii w onkologii mogą mieć różną specyfikę i ukierunkowanie. Pojedyncze badania nad lekiem i korzyści wynikające z jego zastosowania stają się często początkiem dalszych prac nad jego wykorzystaniem w innych jednostkach chorobowych, umożliwiają również lepsze zrozumienie patofizjologii złożonych procesów nowotworowych czy ułatwiają wybór najlepszej terapii.

Według raportu opublikowanego przez Boston Healthcare Association, można wyróżnić kilka kierunków badań klinicznych⁴: wykorzystanie farmaceutyku w innym wskazaniu klinicznym, we wczesnym stadium choroby, w kombinacji z innymi czynnikami lub biomarkerami lub dalsze wykorzystanie we wskazaniu klinicznym zaakceptowanym początkowo przez komisję nadzoru leków.

Skomplikowane procesy rozrostu nowotworów, przebieg kliniczny i trudności w prowadzeniu badań powodują, że trwają one średnio 1,5 roku dłużej niż w innych dziedzinach medycyny⁵. Kolejnym problemem są aspekty etyczne i ograniczenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków, co utrudnia pełną ocenę efektów ich działań.

Leczenie onkologiczne musi się opierać na udowodnionych terapiach ze znanym poziomem ryzyka i korzyściach z ich zastosowania. Dlatego leki testowane są najpierw w zaawansowanych stadiach choroby. Podaje się je pacjentom, u których dotychczasowe sposoby leczenia nie przyniosły oczekiwanego rezultatu. W związku z tym wyniki mogą nie odzwierciedlać efektów osiągniętych we wczesnym okresie choroby. Jednak dopiero po osiągnięciu korzyści w późniejszych etapach chorób są one wykorzystywane u większej grupy chorych w celu ograniczenia ewentualnych działań niepożądanych.

Ze względu na długi czas trwania badań oraz osiągnięcie innych pośrednich punktów końcowych możliwe jest także wstępne zaakceptowanie danego sposobu leczenia po uzyskaniu takich korzyści, jak zmniejszenie wielkości guza, odpowiedź komórkowa, obniżenie poziomu markerów nowotworowych, wydłużenie okresu przeżycia czy czasu do progresji choroby. Dlatego nawet przebadane i skutecznie działające farmaceutyki są nadal testowane, by w pełni ocenić ich kliniczną wartość i wykazać dodatkowe korzyści z ich zastosowania w mniej zaawansowanych stadiach, innych chorobach czy w skojarzeniu z innymi lekami. Amerykańska FDA w ostatnich latach zarejestrowała kilkadziesiąt leków zaaprobowanych wcześniej w dodatkowym wskazaniu klinicznym, rozszerzając zakres ich działania⁶.

W związku z powyższym pełny znany efekt licznych terapii jest określany dopiero po wielu latach, na podstawie dalszych badań klinicznych. Obecnie najwięcej badań przeprowadza się w USA, Wielkiej Brytanii, Niemczech, Francji, Włoszech, Hiszpanii i Japonii. W trakcie badań jest ponad 800 leków, wśród nich ponad 100 związanych z terapią raka płuc, prostaty i raka piersi.

Według amerykańskich statystyk publikowanych przez National Cancer Institute, w ostatnich latach zmniejsza się zarówno liczba nowych rozpoznań, jak i śmiertelność z powodu nowotworów. Nadal jednak częściej ten problem dotyczy mężczyzn niż kobiet. Zaobserwowano zmniejszenie śmiertelności wśród mężczyzn z powodu nowotworów mózgu, nerki, jelita grubego, płuca, chłoniaków niezłośliwych, raka prostaty i żołądka, a u kobiet z powodu raka piersi, jelita grubego, jajnika, żołądka oraz chłoniaków niezłośliwych. Zwrócono uwagę na efekty uzyskane w wypadku raka jelita grubego, choć niepokojący jest wzrost zapadalności u osób poniżej 50. roku życia. Niestety, utrzymuje się tendencja wzrostowa zgonów z powodu raka wątroby u obu płci, ponadto u mężczyzn narasta problem czerniaka i raka przelyku, a u kobiet raka trzustki⁷. Polskie statystyki nie są tak optymistyczne jak amerykańskie. Problemem jest późniejsze wykrywanie wielu chorób nowotworowych i gorsza dostępność wielu innowacyjnych terapii.



fot. imagezoo/images.com/Corbis

„ Poszukiwanie najlepszych farmaceutyków w neurologii i psychiatrii ma ogromne znaczenie z powodu konsekwencji społecznych związanych z wysokimi kosztami utraconych dni pracy ”

Diabetologia, choroby zakaźne i układu krążenia

Także w innych specjalnościach wykonywane są badania kliniczne w celu poprawy skuteczności leczenia. W USA prowadzonych jest ponad 200 projektów związanych z postępowaniem w leczeniu cukrzycy, która dotyczy 8 proc. społeczeństwa. Mają one na celu zmniejszenie insulinooporności, ryzyka powikłań w obrębie układu sercowo-naczyniowego, ograniczenie uszkodzenia układu nerwowego, które szacunkowo może dotyczyć połowy chorych i może odpowiadać za bezbólowe niedokrwienie mięśnia sercowego oraz umożliwić rozwój stopy cukrzycowej. Badania kierują się w stronę terapii genowej i możliwości stosowania leków raz w tygodniu⁸.

Kilkaset wielośrodkowych badań poświęconych jest lekom stosowanym w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego, które są najczęstszym problemem zdrowotnym. Obejmują one leczenie nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, udarów mózgu i zawału mięśnia sercowego.

Kolejnym istotnym problemem są badania w chorobach zakaźnych, a wśród nich dotyczące zakażenia wirusem HIV. W USA prowadzonych jest 100 projektów związanych z leczeniem i zapobieganiem zakażeniu HIV. Dotyczą one leków retrowirusowych, szczepień ochronnych, szczepionek przeciw wirusowi, preparatów zmieniających genetykę wirusa, blokujących receptor CCR5, z którym wirus się łączy, oraz substancji hamujących dojrzewanie wirusa⁹. Dzięki

dotychczas stosowanym lekom w USA spadła śmiertelność z tego powodu. Niestety, zakażenie wirusem HIV rozszerza się w krajach Afryki subsaharyjskiej, Chinach, Indiach oraz Rosji.

Układ nerwowy i pediatria

Następnym obszarem badań są choroby układu nerwowego i zaburzenia psychiczne. Testowane są m.in. preparaty stosowane w chorobie Alzheimera, padaczce, udarze mózgu, chorobie Parkinsona, guzach mózgu, stwardnieniu rozsianym, migrenie, zaburzeniach snu, po urazach rdzenia kręgowego i działające przeciwbólowo. Poszukiwanie najlepszych leków w neurologii i psychiatrii ma ogromne znaczenie z powodu konsekwencji społecznych związanych z wysokimi kosztami utraconych dni pracy, zmniejszenia produktywności oraz wydatkami na leczenie.

W zakresie leków podawanych dzieciom prowadzone są badania nad preparatami stosowanymi w wypadku guzów mózgu i rdzenia kręgowego, cukrzycy typu 1, astmy, choroby Leśniowskiego-Crohna, padaczki oraz młodzieńczego zapalenia stawów. Nie są to jednak badania proste ze względu na szczególną troskę o bezpieczeństwo najmłodszych pacjentów.

Podsumowując – zwraca uwagę duża liczba badań w onkologii, kardiologii, neurologii, psychiatrii i innych specjalnościach. Są one dla chorych nadzieją na lepszą przyszłość i poprawę jakości życia. Niestety, koszty badań są wysokie, a czas ich trwania dość długi, średnio 10–15 lat. Stąd wysokie ceny leków innowacyjnych i ograniczona ich dostępność przy niezbyt wysokich nakładach na opiekę zdrowotną w przeliczeniu na mieszkańca. Trzeba mieć nadzieję na poprawę sytuacji przy wzroście wskaźników gospodarczych i możliwości refundacji nowoczesnych terapii. ■

Przypisy

- 1 J. DiMasi, H. Grabowski, "The Cost of Biopharmaceutical R&D: Is Biotech Different?", *Managerial and Decision Economics*, 2007; J. DiMasi i wsp. "The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs", *Journal of Health Economics*, 2003.
- 2 Blockbuster Drugs 2006, www.lamerie.com, July 6, 2007, s.3-4.
- 3 More than 300 Medicines Now in Development to Treat Rare Diseases, <http://www.innovation.org>, February 27, 2007.
- 4 S.Chan, K. Slavsky, Ch. Prottas, J. Feldman, T. F. Goss, "Recognizing value in oncology innovation", *Boston Healthcare*, March 2010, s.1.
- 5 J. DiMasi, H. Grabowski, "Economics of New Oncology Drug Development", *Journal of Clinical Oncology* 2007, 25(2): 209-216.
- 6 M. Said, C-A Brouwers, P. Tolleman "Continued Development of Approved Biological Drugs – A Quantitative Study of Additional Indications Approved Postlaunch in the United States". Boston Consulting Group. December 2007.
- 7 Annual Report to the Nation Finds Continued Declines in Overall Cancer Rates; Special Feature Highlights Current and Projected Trends in Colorectal Cancer, www.cancer.gov.
- 8 New Report Shows Record Number of Medicines Currently in Development to Treat Diabetes, <http://www.innovation.org>, May 25, 2010.
- 9 New Report Shows 97 Medicines and Vaccines Currently in Development for HIV/AIDS, <http://www.innovation.org> November 24, 2009.