

Мифология инновационных лекарств

Воронков М.,
ОАО «Мосхимфарм-
препараты»
им Н.А. Семашко»

Колобов Д.
Исследовательский
институт химического
разнообразия (ИИХР)

Анализируя российскую полемику вокруг создания инновационных лекарственных препаратов в России можно выделить два довлеющих над дискуссией мифа.

Миф первый: – *Стоимость разработки нового лекарственного препарата достигает 1 млрд долларов США.*

Миф второй: – *Для создания инновационных ЛС в России нет ни современных технологий, ни адекватно подготовленных российских научных кадров.*

Не будучи экспертами в научной мифологии, а являясь практиками в области создания инновационных лекарственных средств, нам хочется привести конкретные примеры и цифры, показывающие, что объективная реальность обсуждаемого наукоемкого процесса сильно отличаются от декларируемой.

МИФ ПЕРВЫЙ: Один миллиард долларов за инновационное лекарство. Кто больше?

Прежде всего, давайте уточним, сколько стоит разработка инновационного препарата на Западе. Поскольку участники дискуссии достаточно вольно оперируют цифрой в один миллиард долларов, не давая четкую ссылку ни на методологию расчета, ни на авторов исследования, позвольте нам дать ссылку на один из принятых на Западе подходов, опубликованный в статье «The price of innovation: new estimates of drug development costs» в журнале Health Economics Джозефом ДиМаси и коллегами в 2003 году¹. Для не имеющих доступа к англоязычной литературе коротко напомним основные особенности предложенной методологии расчета.

а) Затраты на маркетинг могут достигать \$400 млн долл. за лекарство (например, Виагра) и обычно составляют до трети всех расходов на разработку нового препарата.

б) В расходы включена недополученная прибыль с капитала, вложенного в инновационный препарат. Джозеф ДиМаси оценил эти потери в 11% годовых. Таким образом, если разработка препарата занимает 10-15 лет, то стоимость разработки инновационного препарата, подсчитанная по этой методике, может превышать реальные затраты в два-три раза.

г) Предложенная методология расчета ориентирована на лекарства, прежде не валидированные (*валидация* – подтверждение применимости в лечении конкретной болезни) в человеческом организме. То есть в разработку включены все дорогостоящие этапы не только молекулярной генетики и биологии, но и системной биологии, необходимой для адекватной валидации фармацевтического действия.

Таким образом, для больших фармацевтических ком-

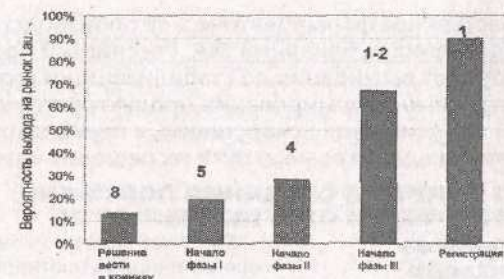
Подождая итог, можно утверждать, что стоимость разработки нового препарата на Западе может варьировать от \$60 млн («Комбинаторикс») до \$400 млн (Pfizer) долларов.

В России тоже есть примеры успешной разработки новых лекарств. Например, препарат «Зорекс». Сколько же стоил компании «Отечественные лекарства» его инновационный препарат «Зорекс»? Некоторые сочтут этот вопрос риторическим, но практически все согласятся, что стоимость разработки препарата «Зорекс» не отпугнула «Отечественные лекарства» от обнародования своей программы «разработки 40 молекул новых лекарственных препаратов».

Ну а все же, возможно ли подсчитать, сколько стоит разработка одного инновационного лекарственного препарата в России? Приведем два расчета стоимости.

Первый подход основан на так называемых FTE (full-time employee, или работник, занятый полный рабочий день), в которых измеряется любой наукоемкий процесс в производстве. В него входят не только годовая зарплата работника, страховка и пенсионное обеспечение, но и необходимое вспомогательное оборудование, реактивы, рабочее место, накладные расходы и т.д. Таким образом, если в фармацевтической индустрии США стоимость одного FTE равняется не менее \$250 тыс. в год (более \$300 тыс. в Великобритании), и на разработку нового препарата тратится от \$60 млн до \$400 млн, то зная стоимость одного FTE в России, можно пропорционально «грубо» оценить себестоимость разработки инновационного лекарства. «Грубо» потому, что помимо недорогого FTE, необходимо еще обладать нужными технологиями и располагать необходимой технологической базой. Стоимость российского «государственного» FTE в среднем \$30-50 тыс. в год (ГУП ГНИИ витаминов, ВНИХФИ-ЦХГЛС), в российской компании «ХимРар» – \$80-120 тыс. в год. Для сравнения: Индия и

Вероятность успеха в клинических испытаниях



ражает необходимый отбор безопасных и эффективных лекарств (Рис. 2).

Приняв в расчет вышеуказанные факторы, простая математическая модель предсказывает, что расчетная стоимость полномасштабной разработки препарата с нуля в современных российских условиях может достигать 1,2 млрд руб. (\$40 млн).

Интересно заметить, что использование компаниями «Отечественные лекарства» и «Нижфарм» стратегии Big Pharma, когда привлекаются научные разработки на поздних стадиях (доклиника, клиника), позволяют сократить себестоимость инновационного препарата в России до 310 млн руб. (\$11 млн). Но в данном случае остается открытым вопрос – кто сделал начальные инвестиции: государство (в том числе и бывшее СССР) или частные компании?

Вполне возможно, что и эта цифра тоже завышена, так как «Отечественные лекарства» оценивают стоимость разработки Зорекса, включая затраты на продвижение, в 55 млн руб. (\$2 млн).

МИФ ВТОРОЙ: Для создания инновационных ЛС в России нет ни современных технологий, ни адекватно подготовленных российских научных кадров.

Успех любой программы создания нового препарата во многом зависит от технологий начального цикла – молекулярной биологии и скрининга. Умение правильно выбрать и воспроизвести биомисшень зачастую определяет эффективность препарата в клинике и может сэкономить миллионы долларов и многие годы испытаний (опять-таки, вспомним опыт препарата Iressa, когда изначальный выбор разновидности биомисшени EGFR сильно повлиял на длительность и стоимость широкомасштабных клинических испытаний, не говоря уже про коммерческую перспективу).

паний реальный уровень затрат на разработку нового препарата составляет около \$400 млн для невалидированного в человеческом организме препарата и около \$200 млн для валидированного. Подробная критика методологии была предложена Ричардом Франком в статье «New estimates of drug development costs» в том же журнале². Хотелось бы только добавить, что эти цифры основаны на статистике западных бигфарм, а, как известно, фармацевтические гиганты известны своим консерватизмом как в поиске новых лекарственных средств, в частности, так и в следовании жесткому бизнес-плану в общем. Так, например, неэффективное управление информационными потоками, дубликация усилий и отсутствие четких научно-исследовательских критериев отбора преследуют эти компании с середины 1990-х. Неэффективное управление научно-исследовательскими проектами даже нашло отражение в фармацевтическом фольклоре: «намного легче разработать новое лекарство, чем остановить бесперспективный научный проект». Но на стоимость инновационного лекарства влияют не только неэффективное управление научными разработками в фармацевтических компаниях. Непрямой, но значительный вклад в себестоимость вносят неудачные рыночные и корпоративные действия компаний.

Напомним лишь про сделку с онкологическим препаратом Эрбито между «Бристол МайерСквиб» и «ИмКлоном», оцененную в рекордную сумму \$1,9 млрд. Совершенно аналогичная история случилась и с первым EGFR ингибитором Иресса, обещавшим революционизировать лечение рака, а фактически это лекарство было признано эффективным только для 12% европейских и 25% азиатских пациентов. А лекарство против СПИДа Суства, за которое тот же «Бристол» переплатил более миллиарда долларов? Надо заметить, что каждая такая ошибка оборачивается повышением общих накладных расходов компании и перераспределяется в себестоимость других инновационных препаратов больших фармацевтических фирм.

С другой стороны, стоит отметить, что большая часть выпускаемых инновационных препаратов в мире была разработана целиком или частично именно в малых и средних фармацевтических компаниях благодаря низким накладным расходам, более эффективному управлению и высокой производительности труда. В этих компаниях стоимость разработки инновационных препаратов заметно меньше. Хочется обратить внимание на опыт таких компаний, как «Кьюбист», «Лиганд Фармасьютиклз» и др. Совокупные расходы на разработку одного нового препарата отличается в разы от больших фармацевтических компаний. Также в последнее время появились принципиально иные подходы к исследованиям в области фармацевтики, которые смогут еще более снизить затраты. Например, оригинальный скрининговый подход компании «Комбинаторикс» позволяет создавать новые лекарственные препараты всего за несколько десятков миллионов долларов, а компания «Лексикон Фармасьютиклз» за счет ранней валидации в млекопитающих обещает поднять эффективность разработок в несколько раз.

Китай – \$40-80 тыс.

Таким образом, проводя аналогию, инновационные препараты в России стоили бы \$10-50 млн в государственных институтах и \$20-200 млн – в коммерческих компаниях (где зарплаты ученых в несколько раз выше и достигают \$1500-2000 в месяц). Конечно, это очень грубый расчет, ведь стоимость доклинических и клинических испытаний, регистрация инновационных препаратов, а также структура накладных расходов в России совершенно другие.

Второй подход. Так как же изменится стоимость разработки нового лекарственного препарата в России, если принять реальные цены на весь комплекс доклинических, клинических и регистрационных мероприятий, необходимых для вывода лекарства на российский рынок?

На приведенной ниже схеме «Процесс разработки оригинального лекарственного препарата» (Рис. 1) показаны затраты и сроки этапов, через которые нужно пройти, чтобы создать одно инновационное ЛС в России. Эта схема составлена в современных ценах Российской Федерации на существующие исследовательские услуги и технологии, как в государственных, так и в частных структурах, являющихся резидентами России.

Рис. 1 Этапы разработки ЛС и их стоимости

Сбор и анализ информации	Поиск прототипа (Скрининг)	Оптимизация прототипа In vitro In vivo	Опытное производство	Доклиника Клиника I, II, III	Регистрация и передача технологии	Выход на рынок и коммерческое производство
10 млн руб		14 млн руб	1.2 млн руб	10.4 млн руб	2.2 млн руб	21 млн руб
ИТОГО: 48.1 млн руб						
До 1 года		1-2 года	До 1 года	5-9 лет	До 1 года	До 1 года
ИТОГО: 7-13 лет						

Т.к. в современной России нет устоявшейся статистики создания инновационных ЛС, для расчета взяты среднестатистические мировые критерии отбора (Табл. 1), основанные на оценке вероятности успеха в разных стадиях разработок. Например, на каждый лекарственный препарат, выходящий на рынок, приходится в среднем до тридцати двух проектов в ранних стадиях.

Табл. 1

Правила отбора	Длительность
32	Скрининг – 1 год
24	Оптимизация прототипа – 2 года
15	Доклиника – 2 года
8	Клиника – 5 лет
1	Рынок

Заметим, что из восьми экспериментальных инновационных лекарственных препаратов, входящих в клинические испытания, только один достигает рынка. Несмотря на значительные финансовые средства, вложенные в каждый из таких препаратов, приведенная статистика от-

Согласно международному индексу цитируемости ISI, только в первой половине 2006 года российскими научными группами опубликовано более 40 практических работ по молекулярной биологии. Опубликовано в ведущих международных научных журналах. Значит, если есть у нас современные разработки на серьезном научном уровне, то, значит, есть и технологи, и специалисты.

Хорошо, скажут наши оппоненты, но где в России взять скрининговые технологии? Ну, например, в радиусе 60 км от Кремля, в компании «ХимРар». Эта и другие отечественные компании уже более десятка лет поставляют на Запад свои тонкие химические технологии, необходимые для работы фармацевтических компаний. А в последние четыре года, следуя растущему объему заказов от крупнейших компаний Запада, они вложили многие миллионы долларов в создание современных биологических и химических платформ и привлечение высококлассных специалистов с Запада, и готовы к сотрудничеству с российскими фармацевтическими компаниями.

«Ну и что? – возразят скептики. – А где взять медицинских химиков, химиков-технологов, фармакологов, клиницистов и других специалистов? Разве имеющиеся специалисты смогут освоить все эти замечательные техно-

логии и выдавать на-гора новые Виагры и Гливекы?» Конечно, смогут. Посмотрите, кто работает в крупнейших фармацевтических компаниях мира. Более половины специалистов (ниже уровня директоров компаний) исследовательских центров компаний «Шеринг-Плау» и «БристолМайерСквиб» в США получили профессиональное образование в Китае, Индии и Восточной Европе. Неужели наше российское образование намного хуже?

Вспомним тот же пример с молекулярной биологией: 40 научных публикаций в год. Это приблизительно соответствует порядку 200-300 специалистов, сосредоточенных в институтах РАН от Новосибирска до Санкт-Петербурга. Много это или мало? Для сравнения можно сказать, что крупнейшая в мире фармацевтическая компания Pfizer имеет примерно такое же количество молекулярных биологов. Это очень много. Этого более чем достаточно для такой страны, как Россия, на настоящем этапе ее развития.

Более того, не стоит забывать, что множество уехавших учиться и работать на Запад молодых российских специалистов возвращаются в Россию, принося с собой

