

"Создание прорывного препарата почти всегда чудо"



19 ноября российская компания "Вириом" и швейцарская компания "Рош" презентовали выход на финишную стадию препарата VM 1500. В беседе с "Ъ" НИКОЛАЙ САВЧУК, председатель совета директоров ООО "Вириом", член совета директоров ЦВТ "Химрар", высказал мнение, что речь идет не только о зарождении в России системы создания новых препаратов, не только о беспрецедентном для России масштабном трансфере технологий между глобальной швейцарской фармкомпанией и российским инновационным сектором, но и о создании абсолютно нового лекарственного средства против ВИЧ/СПИДа. Неужели это наш долгожданный прорыв в наисовременнейшей отрасли — фармакологии — и вызов глобальной эпидемии СПИДа в мире?!

В 2010 году в Московской области на базе Московского физико-технического института в Долгопрудном начал создаваться биофармкластер "Северный", среди учредителей которого отметились: ЦВТ "Химрар", "Акрихин", "Протек", НПЦ "Фармзащита", Институт медико-биологических проблем РАН, фонд "Сколково". "Северный" изначально был ориентирован на создание вокруг МФТИ пояса корпоративных лабораторий и малых инновационных предприятий, одним из которых стало ООО "Вириом".

— Вместе с "Рош" вы презентовали первое, по сути, возможное русское лекарство от ВИЧ. Или же в России были другие попытки, или же есть разработчики, которые идут параллельным курсом?

— Безусловно, в РФ есть другие инновационные разработки в области ВИЧ/СПИДа, но все они находятся на существенно более ранних стадиях исследований. На продвинутых стадиях клинических исследований (КИ) в России сейчас находятся только препараты крупных западных фармпроизводителей.

— В рамках разработки препарата что вы уже сделали, что вы получили от "Рош", что предстоит сделать?

— За период 2010-2013 годов мы завершили программу доклинических исследований, провели клиническое исследование первой фазы фармакокинетики и безопасности препарата VM-1500 при однократном приеме у здоровых добровольцев и КИ Ib фазы по изучению безопасности и фармакокинетики при многократном приеме у здоровых добровольцев в России. Параллельно были проведены исследования безопасности и фармакокинетики у здоровых добровольцев и исследование безопасности, переносимости и противовирусной активности исследуемого препарата VM-1500 у ВИЧ-положительных пациентов в Таиланде.

На текущий момент "Вириом" запускает международное многоцентровое исследование эффективности и безопасности препарата VM-1500 в различных дозировках у ВИЧ-1 инфицированных пациентов, ранее не получавших лечения. Планируется, что исследование будет проводиться в 15 исследовательских центрах России и Таиланда.

— **Главные сомнения в отношении вашей презентации проекта очень просты: слишком малые сроки — всего четыре года (для двух стадий клинических исследований)! И слишком мало денег — \$10 млн, плюс вы утверждаете, что еще вложите \$30-40 млн! Чудес такого рода на этапе создания лекарства не может быть, да и не бывает. Нельзя сроки сократить в два-четыре раза, а расходы в 100-200 раз!?**

— Тут мне придется с вами не согласиться. Создание действительно прорывного нового препарата почти всегда маленькое чудо.

По срокам.

Первое. Мы лицензировали разработку "Хоффман-Ла Рош" на этапе выбора кандидата для проведения клинических испытаний. Весь лицензионный пакет включал несколько молекул этого класса, разработки по которым велись уже не менее четырех лет. Хотелось бы подчеркнуть, что у компании "Рош" не было поводов приостанавливать свой проект по научным или техническим причинам. Изменилась стратегия компании на средне- и долгосрочный период, началась реструктуризация, поэтому они искали внешних партнеров для продолжения своей программы и заключили изначально региональное соглашение с компанией "Вириом" в сентябре 2009 года.

2). Окончание доклинической разработки и проведение клинических исследований безопасности и эффективности препарата в России и Юго-Восточной Азии заняло у команды "Вириом" четыре года. Хотя можно было закончить этот этап быстрее примерно на год. К всеобщему сожалению, несовершенство регуляторной системы сегодня тормозит процесс создания инновационных препаратов в России, в особенности это касается проведения ранних фаз исследований, даже для очень четко сформулированных проектов, таких, как VM-1500. В конечном счете именно за счет проведения международных КИ нам удалось быстрее получить ключевые данные.

В настоящее время мы запускаем расширенные международные исследования эффективности VM-1500 в сравнении с другими стандартами лечения. При получении положительных данных в объеме, требуемом для регистрации, препарат будет зарегистрирован в России и СНГ. По нашим оценкам, на это уйдет еще два-три года.

Таким образом, общая длительность проекта от начала разработки до первых маркетинговых регистраций составит 10-11 лет, что соответствует среднему сроку проведения исследований для лицензируемых препаратов. Изначально нам, конечно, хотелось сократить эти сроки, по крайней мере, на год за счет эффективного проведения клинических исследований. Но пока, к сожалению, не удалось.

В случае успешной регистрации в России и СНГ мы планируем провести дальнейшие международные КИ с выходом вначале на быстроразвивающиеся рынки стран Америки, Азии и Африки, а затем США и Европы. Этот этап потребует дополнительно от двух до четырех лет.

По инвестициям. Многократно тиражированное мнение о стоимости разработки инновационного лекарства в миллиард долларов является пропагандистским штампом, используемым для лоббирования преференций в бюджетных закупках и обосновании высоких цен на лекарства. Основные клиенты фарминдустрии в любой стране (в том числе в США) — государственная система здравоохранения. Исследования Light and Warburton, *Demythologizing the High Costs of Pharmaceutical Research* (публикацию результатов вы можете найти здесь:

http://www.pharmamyths.net/files/Biosocieties_2011_Myths_of_High_Drug_Research_Costs.pdf) показывают, что завышенные в разы оценки стоимости достигшей рынка разработки нового ЛС используют кумулятивные стоимости, учитывая, в частности, все упущенные прибыли, неуспешные или по различным причинам остановленные проекты за весь срок и, напротив, не учитывая весьма существенные механизмы налоговой и институциональной поддержки.

Отсылки к подобным штампам, тиражируемым на средства фармпроизводителей в публикациях 1979, 2001 и 2003 годов, для оценки истории конкретной компании тем более некорректны, потому что средняя стоимость разработки по индустрии, даже если о ней договорятся исследователи "Тафтс" и Light and Warburton, как средняя температура по больнице, ничего не измеряет.

Конечные затраты на R&D могут сильно варьироваться в зависимости от терапевтической области и способа применения препарата, требований к методам оценки эффективности и безопасности. Так, исследования эффективности некоторых современных антикоагулянтов и препаратов для лечения диабета могут по причинам специфического дизайна занимать до трех и более лет и вовлекать более 10 тыс. пациентов, в то время как испытание эффективности новых антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ планируется на срок от года до двух лет и вовлекает в исследование на порядок меньше пациентов.

Анализ прямой стоимости исследований, проводимых как большими, так и малыми фармкомпаниями до получения регистрации, а также опыт прямого венчурного инвестирования в разработки на всех этапах дает гораздо более скромные оценки средней стоимости — в десятки, а не в сотни миллионов долларов, что в общем совпадает с оценками группы Light and Warburton. Так, в качестве примера для анализа и сравнения стоимости разработки препаратов для лечения ВИЧ следует учитывать не новость о покупке компанией Gilead компании Pharmasset за \$11 млрд — это цифра спекулятивная и во многом бумажная, а реальные затраты, понесенные Pharmasset для доведения своих разработок до определенного уровня. Об этом мы говорили выше.

— Разве возможно в отдельно взятом месте отдельно взятое чудо? Ведь в стране не возрождена система создания новых препаратов?

— Думаю, не открою ни для кого Америки. В СССР не было ни системы создания новых препаратов, ни фармацевтической, ни прикладной биомедицинской науки, развитой на современном уровне, и с распадом СССР в Российской Федерации не самозародилось.

Были отдельные интересные и даже очень интересные исследования и разработки, отдельные интересные препараты, в основном военно-прикладного назначения. Потребности массового рынка удовлетворялись за счет дженериков (воспроизведенных препаратов), производимых в странах СЭВа, в Индии и в гораздо меньшей степени в СССР.

Сейчас благодаря выбранной политике государства, направленной на развитие отечественного производства на основе инновационной продукции, в том числе стратегии "Фарма-2020" Минпромторга России, есть все основания говорить о зарождении в России системы создания новых препаратов. А господдержка трансферных проектов — это возможность в перспективе обеспечить локальный фармрынок инновационными препаратами мирового класса, разработанными в международной кооперации и произведенными в России.

— Наконец, третье сомнение. В стране не воссоздана (или не создана) цепочка университет—наука—деньги—независимая экспертиза—протекционизм со стороны государства. Что совершенно необходимо для запуска инновационной отрасли.

— Отрабатывать связи по линии университет—наука—деньги—независимая экспертиза—протекционизм со стороны государства необходимо в рамках грамотной госполитики по развитию науки, образования и, в конечном счете, в долгосрочной перспективе индустрии. Очевидно, что это уже происходит в России и будет происходить на прочной основе. Однако нет у частного инвестора времени и денег ждать, пока все спланированное на долгий срок осуществится. Ни в одной стране мира не ждет никто. Бизнес — искусство возможного.

Есть возможность сократить время, уменьшить технические и финансовые риски. В первую очередь это связано с трансфером качественных разработок и технологий производства в рамках регионального или глобального партнерства с компаниями из Европы, Америки, Азии и даже Южной Африки и Австралии. Здесь ключевое слово — качественных. Необязательно это должен быть первый препарат на рынке — лучше второй или третий, но с убедительным пакетом данных и потенциалом стать лучшим в запланированный срок и при запланированных инвестициях

Опыт работы группы компаний "ЦВТ "Химрар"" этот подход показывает на нескольких примерах. С 2009 года мы организовали сотрудничество по лицензионному трансферу технологии и совместной разработке антикоагулянтов нового типа с "Рош", антидиабетических препаратов с "Пфайзер", противовоспалительной терапии, замещающей иммуносупрессию при трансплантации органов, с "Домпе" и противораковой терапии с "Джонсон и Джонсон". Первые из этих разработок планируются к одобрению в 2015-2016 годах. Это только наш опыт, а есть множество

примеров такого сотрудничества и у других российских компаний, в целом очень показательных.

— И все же остается ощущение, что любые заявления в России — именно сейчас, на данном этапе развития науки и экономики,— насчет создания нового препарата, которого нет в мире, выглядят либо шарлатанством (и таковым и являются), либо особым случаем, который невозможно тиражировать, поскольку исключение оно и есть исключение. Или я ошибаюсь? А я хочу ошибиться.

— Шарлатанство — по определению статьи в "Википедии" — псевдонаучная, псевдомедицинская деятельность, направленная на получение выгоды от вводимых в заблуждение людей.

Полагаю, что такое определение не относится ни к деятельности компании "Вириом", ни к обобщениям в отношении перспектив разработки инновационных препаратов отечественными компаниями, которые мы с вами обсуждаем. Исследования "Вириом" ведутся под руководством и при участии авторитетных международных экспертов в области создания терапии ВИЧ, таких, как Роберт Мерфи (<http://fsmweb.northwestern.edu/faculty/facultyProfile.cfm?xid=12723>), Вадим Бычко и Клаус Кламп (<http://viriom.com/ru/info/nauchny-sovet.html>). С начала программы исследований ключевые решения по проекту принимаются координационным комитетом при участии специалистов "Вириом" и глобального подразделения "Рош". Данные, полученные в ходе исследований VM-1500, свидетельствуют о потенциале создания действительно лучшего препарата в классе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и замещения значительного количества существующих препаратов данного класса комбинационной терапии ВИЧ.

— Когда готовите уже презентацию готового препарата?

— В 2015 году — при условии, что данные текущих клинических исследований подтвердят наши предположения.

— И запускаете регистрацию готового препарата в России?

— В первую очередь в РФ, так как проект поддержан финансированием в рамках ФЦП "Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу", и далее в странах СНГ.

— На сегодняшний день какова доля вашей уверенности, что вы получите коммерческий продукт?

— По принятой усредненной шкале оценок должно оценивать 50/50. Мы оптимисты и ставим 2:1 на то, что у нас все получится.

— Чьи деньги вы аккумулируете?

— Деньги частных и институциональных инвесторов.

— **Или они безымянны?**

— Деньги любят тишину.

— **Вы классический венчурный капиталист?**

— Я-то классический. Проблема индустрии в том, что классических венчурных капиталистов, которые не только наблюдают издали, но и сами работают с менеджментом стартап-компаний засучив рукава меньшинство. (Здесь можно поговорить о том, как исказились основные принципы инвестирования в стремлении собрать фонды побольше и пожить на fees подольше — опыт венчурного инвестирования преломился во время финансового кризиса очень болезненно).

— **И какие еще сферы вашего интереса?**

— Области инвестиционных интересов в текущее время связаны с Digital Health, комбинированием предсказательной диагностики (например, вемурафениб и других подобных препаратов), медицинских приборов и лекарственных средств.

— **Под разработку каких еще препаратов предполагаются вложения?**

— Кроме обсуждаемой программы VM-1500 "Вириом" ведет широкую программу исследований по разработке средств радикального лечения хронического гепатита В и гепатита D (дельта). Другие компании группы "ЦВТ "Химрар"" ведут клинические исследования препаратов для лечения гепатита С и вируса гриппа. Я уже упоминал выше программу по трансферу технологий для лечения диабета, рака, помощи при пересадке органов и лицензированию препаратов от международных фармкомпаний.

— **Все же я не понимаю, как в России сейчас может работать практическая фармакологическая наука, которая придумывает, отрабатывает и внедряет новые лекарственные препараты, если в России нет ясного, четко структурированного экспертного сообщества независимых докторов? Или есть?**

— Четко структурированного экспертного сообщества независимых докторов нет нигде. (Я склонен обобщить, что его нет и в других социальных и культурных областях, но оставляю это обобщение на волю автора <http://www.antropolog.ru/doc.php?id=371>.) Предполагаю, что такого сообщества никогда и нигде не будет. Но практической фармакологической науке это не помеха. Придумывают новые препараты прикладные ученые и врачи, внедряют новые препараты врачи — они в стране есть, в том числе необходимой высокой квалификации, хотя и в большом дефиците. Можно было бы поговорить о роли маркетологов в создании и внедрении новых лекарств — роль важная и даже необходимая, однако это отдельная тема (направление).

— **Спасибо.**

По официальной статистике, на начало 2013 года в России проживали 593 тыс. граждан с диагнозом "ВИЧ-инфекция". С показателем пораженности в 413,2 больного на 100 тыс. населения Россия относится к группе стран с умеренным распространением заболевания. Но по независимым оценкам, Россия одна из немногих стран мира, где отмечен ежегодный 10-процентный прирост больных ВИЧ. И общая численность инфицированных перевалила за 700 тыс. По данным ООН, на конец 2011 года во всем мире число людей, живущих с ВИЧ, составило 34,0 (31,4-35,9) млн человек. 0,8% всех взрослых мира в возрасте 15-49 лет ВИЧ-инфицированы. 69% всех людей с ВИЧ-инфекцией живут в Африке к югу от Сахары. Совокупное число людей, живущих с ВИЧ, в Южной, Юго-Восточной и Восточной Азии составляет почти 5 млн. По оценке ООН, в мире отмечена глобальная эпидемия ВИЧ/СПИДа.

Записал Владислав Дорофеев

Воля к стандарту

ИВАН ВАСИЛЕНКО, вице-президент группы компаний "Фармконтракт", убежден, что даже в условиях дефицита высококлассных специалистов можно организовать не только исследования, но и выпуск качественных препаратов, опираясь на существующие стандарты и культуры клинических испытаний и производства: GCP, GLP, GMP, GDP и другие практики. Была бы добрая воля.

Появление на рынке препаратов с различной эффективностью связано с тем, что понятие "воспроизводимый препарат" размыто. Чаще всего мы имеем дело с препаратами, имеющими в основе своей одну и ту же субстанцию, но при этом содержащие в своем составе различные вспомогательные вещества, различное их соотношение, а главное, изготовленные в условиях различных производств.

Все надлежащие практики: GCP, GLP, GMP, GDP и другие — это культура определенного вида деятельности на рынке обращения препаратов. В этих правилах основной упор делается на правильность проведения процедур и правильную документацию каждого шага.

Законодательный стандарт относительно клинических испытаний в действующих законах не прописан. Есть подзаконные акты, регламентирующие проведение клинических испытаний. А надлежащая практика клинических испытаний препаратов описывается правилами GCP (Good Clinical Practice) — международный стандарт этических норм и качества научных исследований, описывающий правила разработки, проведения, ведения документации и отчетности об исследованиях, которые подразумевают участие человека в качестве испытуемого (клинические исследования). Соответствие исследования этому стандарту говорит о публичном соблюдении прав участников исследования, правил по обеспечению их безопасности, стремления к ненанесению вреда, требований к достоверности исследований. Эти правила были инициированы в Хельсинкской декларации Международной конференции по гармонизации.