

т.ч. с использованием стажировок и привлечением западных специалистов. При этом мы должны обязательно учитывать, что в нашей стране очень сильная научная база, и объединение всего научного потенциала поможет добиться поставленных Стратегией целей.

Перспективы инновационного развития

Необходимо коснуться вопроса о перспективах и путях развития международного фармрынка, и российского в частности. В каком же направлении будут развиваться инновации в ближайшие десятилетия и где будут востребованы новые знания? По мнению многих аналитиков, в будущем предстоит переход от массовой и лечебной медицины в сторону персональной и профилактической, и это смещение акцентов наблюдается уже сегодня (рис. 3). Сейчас мы нацелены на то, чтобы обеспечить здравоохранение лекарствами для массового лечения. В этом заключается тактическая задача, которую витает перед собой государство. В данном секторе мы в настоящее время имеем долю всего в 20%, но когда удастся увеличить в нем наше присутствие, то у отечественного бизнеса появятся финансовые возможности для того, чтобы направить усилия и средства в новую область — в разработку препаратов для профилактической и персональной медицины. Конечно, мы должны учитывать эти тренды при формировании направлений разработки новых лекарственных препаратов.

В заключение хотелось бы сказать, что совершенно необязательно повторять путь западных стран, чтобы создавать аналогичные «свои» технологии. Надо воспользоваться теми знаниями, которые были накоплены там в последние 10 лет, чтобы получить или воспроизвести только те технологии, которые действительно работают, и стартовать с этих позиций, значительно сэкономив время и средства. Вместе с тем добиться серьезных результатов на пути инновационного развития отрасли можно только в результате объединения усилий науки, бизнеса и индустрии.

Д.В.КРАВЧЕНКО, д.х.н., генеральный директор ЗАО «ИИХР»,
О.М. КОРЗИНОВ, руководитель инновационного отдела ЗАО «ИИХР»

ЕСТЬ ЛИ БУДУЩЕЕ У РОССИЙСКИХ ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВ?

Отечественная фарминдустрия будет уступать свои позиции на рынке иностранным конкурентам до тех пор, пока не научится эффективно разрабатывать и выпускать в оборот инновационные препараты. Поскольку малорентабельный отечественный дженериковый бизнес не позволяет тратить достаточно средств на научные разработки, необходимо использовать уже существующие в мире подходы, позволяющие оптимизировать затраты на разработку инновационных препаратов.

ОПРЕДЕЛИМСЯ В ПОНЯТИЯХ

Слово «инновация» сегодня стало модным в нашей стране. Но на практике инновационные технологии и продукция зачастую остаются лишь благими пожеланиями. Поэтому при подготовке данной публикации авторы задались довольно простым вопросом: существуют ли сегодня в российской фарминдустрии компании, которые в долгосрочной перспективе планируют получать прибыль от производства инновационных препаратов? Внимательный анализ положения дел в российской фармотрасли показал, что такие компании существуют, а, следовательно, продолжение дискуссии на эту тему целесообразно и актуально.

Инновация (от англ. innovation) означает попросту «нововведение». Вследствие различных факторов, включающих в т.ч. конъюнктуру рынка, компания-владелец инновации получает некую

постоянную прибыль, своеобразную инновационную «ренту», которая заметно выше таковой у ее основных конкурентов. Как правило, инновационная разработка защищена патентом; последний и защищает интересы его владельца в течение срока своего действия, позволяя продавать новый препарат в требуемых количествах и по максимальной цене. Фармацевтическая компания, постоянно имеющая в своем портфеле набор новых активных молекул и последовательно выводящая их на рынок, обеспечивает не только свое (акционеров) финансовое благополучие, но и возможность расходовать большие средства на R&D. Таким образом, инновационная политика позволяет постоянно производить добавленную стоимость.

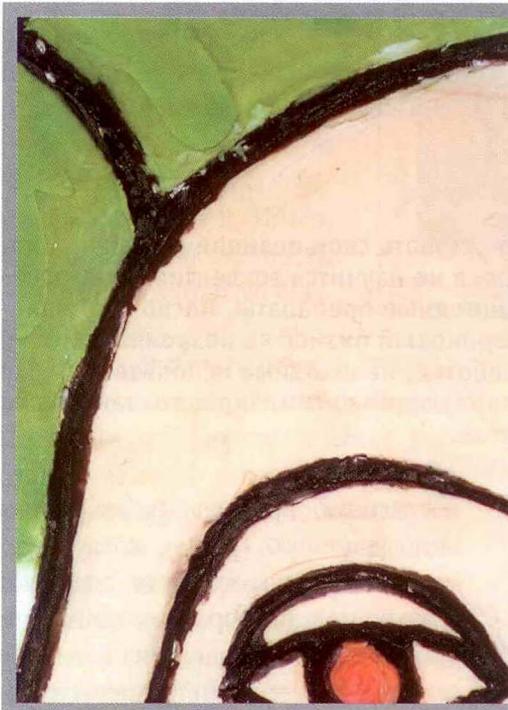
Прежде всего необходимо определить, что же является предметом обсуждения. Удивительно, но в ходе социологичес-

SUMMARY

The article is about drug classification by their innovativeness, the national drug production prospects in the light of the global pharmaceutical trends and evaluation of costs associated with innovative drug development.

D.V. KRAVCHENKO, Doctor of Chemistry, Director General ZAO «ИИХР», **О.М. КОРЗИНОВ**, head of innovations department ZAO «ИИХР». **Is there a future for domestic innovations?**

ких опросов и дискуссий было установлено, что если производители, менеджеры, аналитики рынка и другие рыночные игроки трактуют более или менее одинаково термины «инновационные препараты», «брэндированные дженерики» и «дженериковые дженерики», то значительная часть врачей и работников аптек недостаточно четко понимают, о чем, собственно, идет речь. По данным наиболее подробного опро-



са [1], едва ли не большинство респондентов не смогли назвать характерные признаки этих препаратов и конкретные различия между ними, оценивая их скорее интуитивно. В то же время 80% врачей и 65% работников аптек охарактеризовали инновационные ЛС как «самые современные препараты, которые обеспечивают максимальный терапевтический эффект», а 69% врачей заявили, что предпочитают использовать их в своей практике. Однако, судя по статистическим данным, в 2007 г. российские медики выписывали инновационные препараты и брэндированные дженерики примерно в равных количествах. В таком случае легко угадать, к каким же результатам приведет аналогичный опрос среди различных слоев профессионально неподготовленного населения страны.

Перед тем как обратиться к «классическим» формулировкам, отметим, что не все так просто даже для специалистов,

ТАБЛИЦА 1 Доля инновационных «блокбастеров» в объемах продаж рецептурных ЛС ведущих фармкомпаний (Scrip Magazine, September 2004)

Место по объемам продаж	Компания	Кол-во «блокбастеров»	% продаж «блокбастеров» от объема продаж рецептурных препаратов
1	Pfizer	8	79,8
2	GlaxoSmithKline	9	50,7
3	Merck&Co	5	63,0
4	Johnson&Johnson	4	56,3
5	AstraZeneca	2	47,8

Источник: Инновации — путь к успеху. Аптека. №43 (464) от 8.11.2004 г.
www.apteka.ua/archives/464/21280.html

ТАБЛИЦА 2 Препараты крупнейших фармпроизводителей, теряющие патентную защиту в 2010—2012 гг., и прогнозируемое уменьшение объемов продаж этих препаратов

Компания	Препараты, патентная защита которых истекает в 2010—2012 гг.	Уменьшение объемов продаж этих препаратов
Pfizer	Aricept, Lipitor, Viagra, Detrol, Geodon	41%
AstraZeneca	Arimidex, Seroquel, Symbicort	38%
Bristol-Myers Squibb	Plavix, Avapro, Abilify	30%
GlaxoSmithKline	Advair, Avandia	23%
Eli Lilly	Zyprexa	22%
Merck&Co.	Cozaar/Hyzaar, Singulair	22%
Wyeth	Effexor, Protonix	22%
Novartis	Femara, Diovan	14%
Roche	—	—
Schering-Plough	—	—

Источник: данные Т.Андерсона («Prudential Equity Group»),
www.apteka.ua/archives/575/24705.html

когда они пытаются дать определение понятию «инновационный препарат». Заинтересованному читателю мы рекомендуем обратиться к краткой, но плодотворной дискуссии по этому вопросу [2, 3]. По мнению авторов данной статьи, инновационный препарат — это новое ЛС, у которого под защитой патента находится не брэнд (торговая марка), а действующее вещество, воз действующее на определенную биологическую мишень. Т.е. по-настоящему инновационными можно считать только те лекарства, у которых запатентована субстанция.

Следует различать «степень инновационности» (рис. 1). Например, есть пер-

вые в своем классе препараты first-in-class, которые еще называют first-on-the-market, обладающие новым механизмом действия, а есть препараты, которые повторяют этот механизм, но при этом также являются инновационными next-in-class, т.н. «одноклассники». Это усовершенствованные препараты с другой химической структурой, иногда обладающие улучшенными свойствами по сравнению с предшественниками. Лучший препарат в своем классе, а это может быть второй или третий препарат, выведенный на рынок, иногда называют best-in-class. Существуют инновационные лекарственные формы давно известных действую-

РИСУНОК 1 Классификация ЛС по «инновационности»



ящих веществ (субстанций), производящие новый эффект посредством собственно лекформы (аэрозоли, терапевтические пластыри и др.). Например, управление по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) США определяет инновационный препарат двояко: «новое, ранее не использованное активное вещество, либо известное активное вещество, применяющееся в другой дозе, либо поступающее в организм новым, отличным способом». В то же время известны непатентованные новые препараты (в первую очередь, некоторые генно-инженерные продукты), чья инновационность надежно защищена сложной запатентованной технологией производства.

По официальному определению [4], брэндированный дженерик — это ЛС, обладающее доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с инновационным препаратом аналогичного состава, производимое иным, чем компания-разработчик, производителем, но без лицензии разработчика. Допускается такой препарат в обращение только после истечения срока патентной защиты на инновационное ЛС. Фактически брэндированные дженерики являются копиями инновационных препаратов, однако выводятся на рынок и активно рекламируются под собственной торговой маркой. Стоимость препаратов этого класса значительно ниже, чем инновационных.

И наконец, как нетрудно догадаться, собственно дженерики — это препара-

ты, продающиеся по минимально возможной цене и не имеющие собственного бренда. Совершенно очевидно, что успехи здравоохранения в наиболее развитых странах мира (общее снижение смертности, увеличение продолжительности жизни, уменьшение времени госпитализации больных, впечатляющие «прорывы» при лечении некоторых опасных заболеваний) в значительной степени связаны со все возрастающим использованием эффективных и безопасных инновационных ЛС.

Срок действия патента на препарат обычно составляет 20 лет, из которых до 10 лет может уйти на то, чтобы его создать и вывести на рынок. Однако, попадая на рынок, хороший инновационный препарат ежегодно приносит валовую прибыль в размере 90–95% (табл. 1) [5]. В фарминдустрии максимальная добавочная стоимость создается исключительно в зоне инновационности, а не на рынке дженериков.

РОССИЙСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ НА ФОНЕ ТЕНДЕНЦИЙ МИРОВОГО ФАРМЫНКА

Становится понятным, что в стратегическом плане на развитие мирового фармрынка оказывает огромное влияние окончание срока патентной защиты инновационных препаратов с максимальными объемами продаж, т.н. «блокбастеров». В 1999–2004 гг. па-

тентной защиты лишились 92 ЛС с объемом продаж более 60 млрд. долл., а к 2007 г. эта цифра, по различным оценкам, возросла почти до 100 млрд. долл. В 2007–2012 гг. патентной защиты лишатся более 30 препаратов с общим объемом только американских продаж 67 млрд. долл., а это почти половина объема продаж лидеров мирового фармрынка на территории США в 2007 г. Например, у фармгиганта Merck&Co к 2012 г. истекут сроки патентной защиты 3 ведущих препарата, чья доля в объемах продаж компаний сегодня составляет 44%, аналогичные перспективы ожидают и других производителей. Некоторые данные о предполагаемых потерях мировых лидеров приведены в таблице 2.

По прогнозу, происходящие события быстро и в корне изменят мировой фармрынок, на котором в 2006 г. 7 из 10 препаратов были дженериками. Во Франции на дженерики приходится половина рынка, в Великобритании — 55%, в Италии — 60%, в Канаде — 64%. Причем в США, этом «заповеднике» ин-



новационных лекарств (доля в продажах около 80%), за последние 3 года продажи дженериков возросли почти на треть [6].

Неизбежно изменение идеологии лидеров мировой Big Pharma, которые прогнозируют сокращение персонала компаний, реорганизации, слияния и поглощения, приход к руководству людей с новым мышлением, в частности обладающих готовностью к реализации гибких тактических схем. Например, недавно управление компанией Pfizer было поручено топ-менеджеру из McDonald's Corporation.

Можно и дальше пугать читателя обилием цифр и фактов, но возникает вопрос: а что нам до всех этих «заграниц

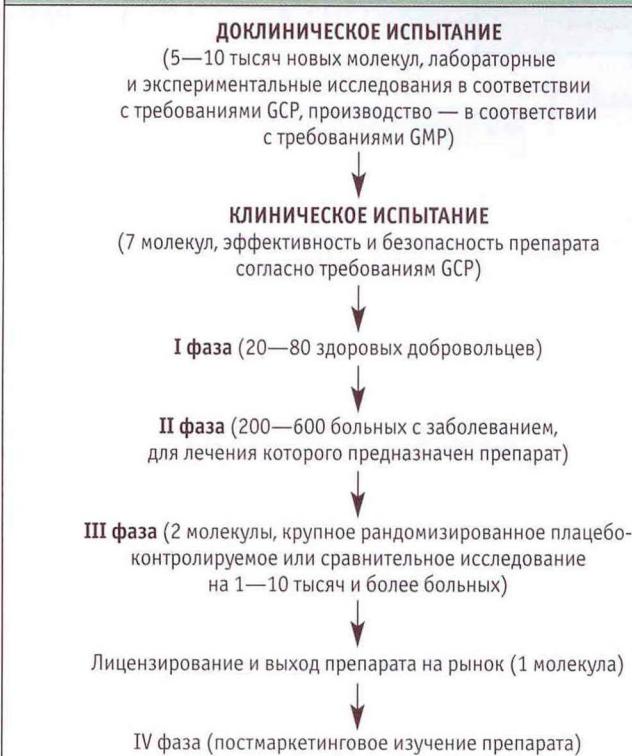
ных» страшней? Нам ведь нужно обустраивать Россию, и в первую очередь — отечественную фармпромышленность как важнейший элемент российского здравоохранения.

Выгода для России от сложившейся ситуации в долгосрочном плане несомненна. Во-первых, конец эры многих превосходных инновационных (но сегодня недоступных россиянам по цене) препаратов позволит населению страны приобретать значительно более дешевые, но очень эффективные брэндированные дженерики, а некоторые из них, возможно, удастся производить и у нас. Во-вторых, государство будет нести меньшие расходы на здравоохранение, что позволит ускорить становление эффективной системы отечественного медицинского страхования. В-третьих, появляется возможность перегруппировки сил для организации производства собственных инновационных лекарств и брэндированных дженериков.

Российская фарминдустрия, в отличие, например, от Китая, сегодня ориентирована исключительно на внутренний рынок. Наступление будущих инновационных препаратов начнется именно на этом фронте, а это означает значительно меньшие финансовые риски для отечественных производителей, а также дает надежду на поддержку государства, без которой, судя по всему, обойтись не удастся. Повторим, что сложившаяся ситуация представляется вполне благоприятной и предоставляет российским компаниям возможность развернуть собственное производство инновационных ЛС.

Определенную панику в ряды потенциальных российских производителей инновационных лекарств, возможно, вносит распространенное мнение о том, что разработка такого препарата стоит сейчас от 0,8 до 1,2 млрд. долл. и длится 10–15 лет. Другими серьезными препятствиями могут являться необхо-

РИСУНОК 2 | Процесс разработки инновационного препарата



димость сертификации большинства предприятий по правилам GMP (и в целом «семейству» стандартов GXP), отсутствие новых активных молекул, подходящих технологий, квалифицированных кадров ученых и специалистов-технологов, а также современной производственной и аналитической базы.

Однако за рубежом новые лекарства часто появляются не только у фармацевтических гигантов, но и в лабораториях относительно небольших компаний. Кроме того, на российский фармрынок также выводятся отечественные препараты, которые можно назвать инновационными. Даже тот факт, что речь идет о разработках, инициированных еще в советские времена, мало что меняет — препараты хорошо реализуются сегодня и находят своего адресата!

ОЦЕНКА СТОИМОСТИ РАЗРАБОТКИ ИННОВАЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Схема разработки инновационного препарата представлена на *рисунке 2*. Разумеется, активные молекулы-кандидаты не возникают из ниоткуда. Доклиническим испытаниям предшествует работа коллектива ученых, задачей ко-

торого является анализ патентной и научно-технической литературы, выбор объектов исследования, разработка удобных методов получения перспективных соединений и их полупродуктов, а также их идентификации и очистки, масштабирование процессов до технологических объемов, наработка опытных партий для испытаний, создание соответствующей научно-технической документации.

По статистике, лекарство-кандидат «снимается с дистанции» в следующих случаях: токсичность (30%), недостаточная клиническая эффективность (27%), неприемлемый профиль безопасности (13%), предпочтение другим препаратам (9%), отсутствие дальнейших инвестиций (5%), другие причины (16%).

Отметим, что в различных публикациях иностранных и отечественных авторов, многочисленных эффектных презентациях и других материалах присутствуют только итоговые впечатляющие цифры стоимости разработки нового лекарства (до 1,2 млрд. долл.), без конкретизации методики расчета. Приведем один из подходов, описанный в журнале *Health Economics* [7]. Основные особенности примененной авторами методологии расчета таковы:

- ◆ Затраты на маркетинг могут достигать 400 млн. долл. за лекарство (например, Виагра) и обычно составляют до трети всех расходов на разработку нового препарата.
- ◆ В расходы включена недополученная прибыль с капитала, вложенного в инновационный препарат. Так, Д.Ди-Маси оценивает эти потери в 11% годовых. Иными словами, если продвижение препарата на рынок занимает 10–15 лет, то стоимость разработки, определенная по указанной методике, может превышать реальные затраты в 2–3 раза.
- ◆ Предложенная методика расчета ориентирована исключительно на ранее не валидированные в организме

ТАБЛИЦА 3 Среднестатистические мировые критерии отбора, основанные на оценке вероятности успеха на разных стадиях разработок	
Правила отбора	Длительность
32	Скрининг — 1 год
24	Оптимизация прототипа — 2 года
15	Доклиника — 2 года
8	Клиника — 5 лет
1	Рынок

человека лекарства. Это означает обязательные расходы на длительные и масштабные исследования с использованием не только методов молекулярной генетики и биологии, но и системной биологии, необходимой для адекватной валидации фармацевтического действия.



Таким образом, из данных этой работы следует, что для больших фармкомпаний реальный уровень затрат на разработку нового препарата составляет около 400 млн. долл. для невалидированного препарата, и около 200 млн. долл. — для валидированного. Подробное обсуждение примененного подхода к оценке затрат было продолжено Р.Франком [8]. Приведенные в публикациях цифры основаны на статистике западных Big Pharma, а фармгиганты известны своим консерватизмом как в поиске новых ЛС, так и в разработке стратегии и дальнейшем следовании жесткому бизнес-плану. Но на стоимость инновационного лекарства влияет не только неэффективное управление научными разработками в фармкомпаниях. Непрямой, но значительный вклад в себестоимость вносят неудачные рыночные и корпоративные действия компаний. Как уже говорилось, большая часть выпускаемых в мире инновационных пре-

паратов была разработана частично либо полностью именно в маленьких и средних фармкомпаниях. Это стало возможным благодаря высокой мобильности, низким накладным расходам, более эффективному управлению и высокой производительности труда. Конечно, в маленьких компаниях стоимость разработки инновационных препаратов заметно меньше. Следует обратить внимание на опыт таких компаний, как Cubist Pharmaceuticals (США, в 2006 г. 24 место среди биотехнологических компаний мира, 746 сотрудников, доход — 194,7 млн. долл., расходы на R&D — 57,4 млн. долл., убытки — 0,4 млн. долл.), Ligand Pharmaceuticals (США, в 2006 г. 32 место, 540 сотрудников, доход — 141,4 млн. долл., расходы на R&D — 41,9 млн. долл., убытки — 31,7 млн. долл.) и др.

В подобных компаниях суммарные расходы на разработку нового препарата в несколько раз ниже, чем у фармгигантов. Отметим, что в последнее время появились принципиально иные подходы к фармацевтическим исследованиям, которые способны снизить связанные с ними затраты. Например, оригинальный скрининговый подход компании CombinatoRx позволяет создавать новые лекарственные препараты всего за несколько десятков млн. долл., а компания Lexicon Pharmaceuticals (США, в 2006 г. 39 место среди биотехнологических компаний мира, 410 сотрудников, доход — 72,8 млн. долл., расходы на R&D — 106,7 млн. долл., убытки — 54,3 млн. долл.) за счет ранней валидации препаратов у млекопитающих обещает поднять эффективность разработок в несколько раз.

РИСУНОК 3 Этапы разработки ЛС и их стоимость

Сбор и анализ информации Процесс разработки ori- гинального лекарствен- ного препарата	Поиск прототипа (скрининг)	Оптимизация прототипа <i>in vitro</i> <i>in vivo</i>	Опытное производство Доклиника I, II, III	Регистрация и передача технологии	Выход на рынок и ком- мерческое 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					

Таким образом, можно обоснованно утверждать, что стоимость разработки нового препарата в современной мировой фарминдустрии может варьироваться от 60 (CombinatoRx) до 400 млн. долл. (Pfizer).

В России тоже есть примеры успешной разработки новых лекарств. Например, препарат Зорекс, представляющий собой оригинальную комбинацию двух основных и хорошо известных компонентов: унитиола (впервые синтезированного в СССР в середине 50-х годов и уже имеющего 50-летнюю клиническую историю) и кальция пантотената. Сколько же стоил компании «Валента» («Отечественные лекарства») его инновационный препарат Зорекс? Некоторые считают этот вопрос риторическим, однако все согласятся, что стоимость разработки этого препарата не отпустила компанию от принятия своей программы «разработка 40 молекул новых лекарственных препаратов» и обнародования этого намерения. Но давайте оперировать только опубликованными данными. Так, по оценкам компании, уже в первый (2006) год выпуска стоимость бренда Зорекс (многие сравнивают его новизну в своем классе с революционным появлением Виагры) в 15—20 раз должна была превысить затраты на его разработку.

Как указывает исполнительный директор компании А.Итин, перспективные планы предусматривают ежегодный вывод 3—4 новых оригинальных (читай — инновационных) разработок, причем расходы на каждую могут составлять несколько млн. долл. Кроме того, одной из задач компании является постепенный переход от производства

дженериков к выпуску инновационных препаратов, доля которых сегодня в общем объеме производства составляет 25%.

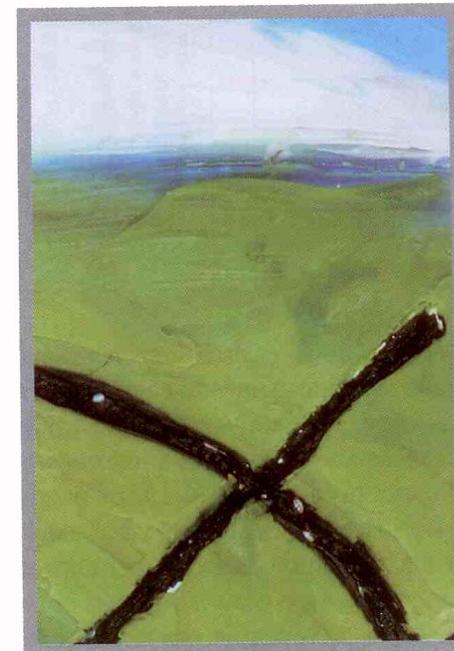
В качестве примера инновационной активности А.Итин приводит деятельность некоторых молодых российских компаний, созданных учеными, разработавшими новые препараты. Это компании «Полисан» в С.-Петербурге, «Фарм-Синтез» в Москве, «Материя Медика» под Челябинском. Отметим особо: А.Итин убежден, что российским производителям несложно довести до лекарства любую инновационную молекулу. Если приобретение объекта интеллектуальной собственности признано целесообразным, средства всегда найдутся. Мы также согласны с этой точкой зрения. Значит, «невозможное возможно»?

ЗАО «Фарм-Синтез», даже при ежегодно растущих на 25% объемах продаж (в течение последних 5 лет), не является лидером отечественной индустрии. Тем не менее в результате инновационной деятельности компанией были разработаны и запущены в производство 3 оригинальных фармпрепарата [9]. Среди них — иммуномодулятор НеоФТЕ в России, можно приблизительно оценить себестоимость разработки инновационного лекарства. Точный подсчет вряд ли возможен, поскольку относительно низкий FTE должен быть подкреплен наличием соответствующей по всем параметрам стандартам GXP технологической базы нужного уровня.

С учетом вышеизложенного, стоимость российского «государственного» FTE оценивается в среднем в 30–50 тыс. долл. в год (ГУП ГНИИ витаминов, ВНИХФИ-ЦХГЛС), в российской компании «ХимРар» — 80–120 тыс. долл. в год. Для сравнения, в Индии и Китае аналогичные расходы составляют 40–80 тыс. долл.

Таким образом, проводя аналогию, мы могли бы оценить стоимость разработки российских инновационных препаратов в 10–50 млн. долл. в государственных институтах, и в 20–200 млн. долл. в коммерческих компаниях (где, напомним, только зарплаты ученых в несколько раз выше и достигают 1,5–2,5 тыс. долл. в месяц). Разумеется, представленный расчет не может претендовать на абсолютную точность и показывает лишь порядок затрат. Следует также иметь в виду, что стоимость докли-

нических и клинических испытаний, противотуберкулезный препарат Феназид и уникальное для российского рынка противоопухолевое средство Сигедрин. По мнению специалистов



компании, каждый из продуктов в своей нише как минимум не уступает отечественным и зарубежным аналогам. По информации коммерческого директора Р.Колесникова, научные разработки продолжаются и сейчас, совершаются клинических и клинических испытаний, регистрации инновационных препаратов, а также структура накладных расходов в России совершенно иные, нежели в мировой фармацевтике.

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

На *рисунке 3* показаны затраты и сроки этапов, которые следует пройти в процессе создания одного инновационного ЛС в России. Эта схема составлена в соответствии с современными ценами на существующие исследовательские услуги и технологии как в государственных, так и частных структурах, являющихся резидентами РФ.

Поскольку в современной России нет устоявшейся статистики создания инновационных ЛС, для расчета взяты среднестатистические мировые критерии отбора (*табл. 3*), основанные на оценке вероятности успеха на разных стадиях разработок. Например, на каждый лекарственный препарат, выходящий на

рынок, уже выпускаемые препараты и субстанции, идет создание принципиально новых продуктов. Лишь немногие наши предприятия готовы тратить более 2–3% на НИОКР (R&D) и более 15% — на продвижение (продажи) и маркетинг. Если говорить о «Фарм-Синтезе», то доля R&D в общем балансе составляет 8%.

Можно ли подсчитать, сколько стоит разработка одного инновационного лекарственного препарата в России? Приведем два варианта расчета стоимости.

Первый подход основан на т.н. FTE (full-time employee или « работник, занятый полный рабочий день»), которыми измеряется любой научноемкий процесс в производстве. Калькуляция FTE учитывает не только годовую зарплату работника, страховку и пенсионное обеспечение, но и наличие рабочего места, необходимое вспомогательное оборудование, реактивы, накладные расходы и т.д. Если в фарминдустрии США стоимость одного FTE составляет не менее 250 000 долл. в год (в Великобритании — более 300 000 долл.), а на разработку нового препарата тратится от 60 до 400 млн. долл. то цена «вес» одного

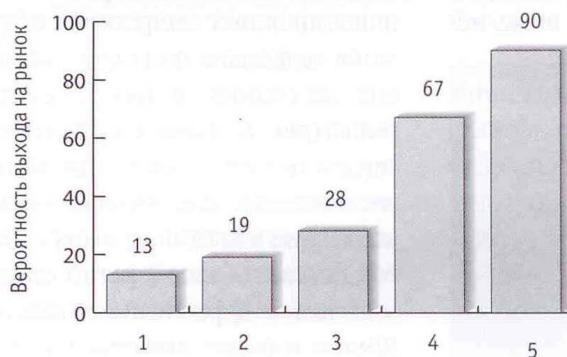
рынок, приходится в среднем примерно 32 проекта на ранних стадиях.

Заметим, что из 8 экспериментальных инновационных лекарственных препаратов, дошедших до стадии клинических испытаний, только 1 достигает рынка (*рис. 4*). Приведенная статистика свидетельствует о том, что, несмотря на значительные финансовые средства, вложенные в каждый из таких препаратов, осуществляется строгий отбор безопасных и эффективных лекарств.

Приняв в расчет вышеуказанные факторы, с помощью простой математической модели можно предположительно вычислить расчетную стоимость полномасштабной разработки препарата «с нуля»: в современных российских условиях она может достигать 1,2 млрд. руб. (40 млн. долл.) [10].

Закономерен вопрос: в каком состоянии в России находятся клинические испытания? По данным сайта ClinicalTrials.gov, в России на 2008 г. проведено 1,42% мировых клинических испытаний, что практически соответствует вкладу Японии, Индии и стран Юго-Восточной Азии, взятых в отдельности. Количество международных многоцентровых клинических исследований

РИСУНОК 4 Вероятность успеха в клинических испытаниях



1 — Решение ввести в клинику
2 — Начало фазы I
3 — Начало фазы II
4 — Начало фазы III
5 — Регистрация

РИСУНОК 5 Использование высокопроизводительного скрининга для выборки



растет на 17% в год (в 2007 г. — 369), более 55% контрактных организаций проводят около 60% таких исследований в стране.

Интересно, что использование компаниями «Валента» и «Нижфарм» стратегии Big Pharma, при которой научные разработки привлекаются на поздних стадиях (доклиника, клиника), позволяет эффективность препарата в клинике и может сэкономить миллионы долларов, сократить сроки испытаний.

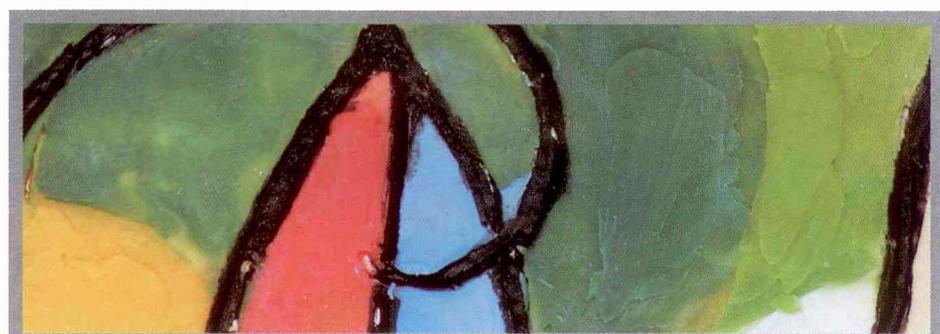
Согласно международному индексу цитируемости ISI, только в первой половине 2006 г. российскими научными группами опубликовано более 40 практических работ по молекулярной биологии. Это приблизительно соответствует активной научной деятельности 200–300 специалистов, сосредоточенных в институтах РАН от Новосибирска до С.-Петербурга. Много это или мало? Для сравнения можно сказать, что крупнейшая в мире фармкомпания Pfizer имеет примерно такое же количество молекулярных биологов. Для России на данном этапе ее развития это очень много.

В России есть и скрининговые технологии. В компании «ХимPar» уже более 10 лет существуют скрининговые технологии, необходимые для работы фармкомпаний [11–13]. Скринингом называется оптимизированная конвейерная процедура, в результате которой большое количество образцов химических соединений (>10000) проверяется на аффинность или активность по отношению к специальной тестовой

сет сократить себестоимость разработки инновационного препарата в России до 310 млн. руб. (11 млн. долл.). Но в данном случае многое зависит от того, кто сделал начальные инвестиции: государство (в т.ч. и бывший СССР) или частные компании? Вполне возможно, что и вышеуказанная цифра также завышена, т.к. компания «Валента», наимитирующей биологическую систему [14]. В ходе эксперимента выбирают лиганды, попадающие в «пересечение» биологического и химического пространств, т.к. это заведомо повышает эффективность процедуры. Таким образом, роль скрининга заключается в существенном сокращении (на несколько порядков) выборки прототипов (рис. 5). За последние 4 года, благодаря росту

пример, оценивает стоимость разработки Зорекса, включая затраты на продвижение, в 55 млн. руб. (2 млн. долл.). Успех любой программы создания нового препарата во многом зависит от технологий начального цикла — молекулярной биологии и скрининга. Умение правильно выбрать и воспроизвести биомишень зачастую определяет эффективность и с фармкомпаниями-соотечественниками.

Более того, не стоит забывать, что многих молодых российских специалистов, уехавших учиться и работать на Запад и приобретших там значительный научный, управленческий и финансовый опыт в ведущих фармкомпаниях, можно вернуть в Россию. Эти новые российские кадры станут на-



объема заказов от крупнейших зарубежных компаний, «ХимPar» вложила миллионы долларов в создание современных биологических и химических платформ, в привлечение высококлассных специалистов с Запада. Например, в компании «ХимPar» работают специалисты из Amgen, Abbott, Millenium, Serono, Merck. «ХимPar» готова сотруд-

дажным фундаментом для российской фармпромышленности.

КАКОЙ ПУТЬ ВЫБРАТЬ РОССИЙСКИМ ФАРМКОМПАНИЯМ?

Помимо общепринятых в мировой практике подходов к разработке инновационных лекарств, существует ряд

способов, позволяющих заметно снизить стоимость разработок. Например, практика показывает, что «расширение фармдействия» (label expansion) уже существующих ЛС с известным профилем безопасности зачастую является наиболее привлекательным с точки зрения финансирования. Яркими примерами такой стратегии служат препараты Avastin, Gleevec и т.д.



Надо заметить, что систематическая перепроверка на новые биомаркеры (профайлинг) «старых» лекарств может обеспечить совершенно новые и финансово более значимые рынки их сбыта. Здесь уместно упомянуть об удачных и на редкость согласованных

мой доставки. Такие ЛС могут получить широкое распространение в России, где их использование допускают многие «дырявые» патенты. Для создания указанных препаратов требуются новые лекарственные формы: от простых шприцов-тюбиков до передовых систем доставки на основе нанотехнологий.

Расчеты, проведенные специалистами «ХимРар», показали, что разработка отечественного лекарства, замещающего западный инновационный препарат (технология *me too*), позволит, при ускоренных клинических испытаниях, осуществить вывод лекарства на рынок за 5–7 лет. На поиск новых индикаций для известных лекарств с помощью патентного скрининга уйдет примерно 3–5 лет. И, наконец, модификация доставки существующих лекарств с помощью нанотехнологий может быть реализована за 3–4 года.

В том же случае с Viagra разработчики конкурирующей компании Eli Lilly учили побочный эффект лекарства. Зная, где искать, ученые легко улучшили показатели своего препарата Cialis, который действительно стал лучшим по совокупности свойств. Не удивительно, что

действиях ученых-разработчиков и клиницистов, приведших к расширению фармакологического действия ничем не выдающегося сердечно-сосудистого препарата Viagra, который со второй фазы клинических испытаний был возвращен для дополнительных испытаний на добровольцах в связи с необходимостью значительного повышения терапевтической дозы. Шаг, безусловно,

лекарства при повышенных дозах. Несмотря на первоначально скучные данные, он сумел убедить биохимиков, работавших в проекте, в необходимости исследовать связь между биомаркером PDE5 и эректильной дисфункцией у мужчин. Впоследствии это принесло компании Pfizer миллиарды долларов. Другим широко известным инструментом уменьшения себестоимости разработки и клинических испытаний новых лекарственных препаратов является концентрация усилий фармкомпаний на стратегии «лучший препарат в терапевтическом классе» (best-in-class вместо «первый препарат в терапевтическом классе» first-in-class), что позволяет избежать ошибок «первоходиц» (т.н. технология *me too*). Создание препаратов «одноклассников» (next-in-class, а если повезет best-in-class) связано с такими же затратами, что и создание оригинального продукта; преимущество же состоит в меньшем уровне риска и шансах улучшить прототип. Этот способ сегодня вызывает в России возрастающий интерес. Под «квазиоригинальными» препаратами обычно подразумевают комбинированные препараты либо препараты с новой фор-

отчаянной и обычно предшествующей прекращению проекта. К счастью, один из медиков обратил внимание на то, что некоторые пациенты исходно возвращали неиспользованные таблетки по окончании повторных испытаний из-за необычного побочного эффекта

времени и затрат на разработку Cialis ушло намного меньше, чем на Viagra. Многие компании пытаются уменьшить себестоимость идентификации биомаркеров и их валидации путем широкого сотрудничества с университетами и научными институтами, занимающимися фундаментальной наукой. В результате существуют разнообразные партнерские проекты фармкомпаний с университетами и/или государственными организациями. Хорошим примером может служить инициатива правительства США «дорожная карта» (road map), направленная на предоставление в пользование профессионального сообщества результатов биологического скрининга – важнейшего этапа разработки инновационных лекарств.

В этой связи примечателен также опыт Китая и Индии, которые стараются всеми силами привлечь к себе крупнейшие фармкомпании, чтобы получить передающие технологии (т.н. трансфер технологий, technology transfer) и создать рабочие места. Например, иностранные компании, проводящие свои исследования в Китае, получают налоговый вычет в размере 150% от затрат на R&D. Тем самым правительство Китая стимулирует компании, продающие свои лекарства на бескрайнем китайском рынке, тратить их там же на научные исследования. Аналогичная ситуация и в Индии, где иностранные компании, ведущие совместные исследования с индийскими, получают налоговые вычеты в размере 100% от затрат на R&D. Авторы этой статьи полагают, что подобная практика необходима для будущего фармпромышленности России, где уже накоплен колоссальный научный потенциал в фундаментальных исследованиях.

В заключение мы предлагаем несколько зарекомендовавших себя стратегий для уменьшения себестоимости разработки инновационных препаратов в России:

- ◆ Тщательный контроль над исследовательскими процессами: четкая постановка задач и определение приоритетов, создание ясных и понятных критериев оценки результатов исследований, переход на систему «промежуточных финишей», с переоценкой на каждом этапе перспективности проекта с научной и финансовой точки зрения.

- ◆ Выявление практики проведения начальных этапов разработки новых

ЛС в малых и средних компаниях, в т.н. «биотеках», с последующей их покупкой (лицензированием, слиянием и т.д.) крупными фармкомпаниями.

- ◆ Расширение фармакологического действия известных ЛС путем систематического анализа клинической практики, доклинических исследований и моделей болезни *in vivo*.
- ◆ Переориентация исследований на стратегию «лучший в терапевтическом классе».
- ◆ Партнерство между фундаментальной наукой (государственными организациями, университетами и научными институтами) и фарминдустрией.

Есть еще ряд причин, говорящих в пользу необходимости интенсификации разработки в России инноваци-

ционных ЛС. Становится очевидным, что существующая мировая практика вывода на рынок инновационных препаратов весьма громоздка, длительна и требует огромных средств. В особенности это касается клинических испытаний. Никто сегодня не заинтересован в сохранении *status quo* — ни лидеры Big Pharma (по своим, вполне понятным соображениям), ни пациенты, мотивы которых также совершению ясны. Следует ожидать начала цикла научных исследований, направленных на интенсификацию (сокращение) процесса разработки.

Например, недавно стало известно о новейшей разработке ученых Сингапурского университета биотехнологии и нанотехнологий. Технология, получившая название DropArray [15], практически на 60% сокращает время, затрачиваемое на проведение большого набора лабораторных тестов. Как указывают разработчики, новая технология позволит снизить потребительскую стоимость ЛС на 90% (!), при той же достоверности результатов клинических исследований. Очевидно, что технология DropArray должна найти широкое применение во всех видах клинических исследований.

При поисковой и естественной сдержанности в оценке подобных сооб-



щений, их нельзя не использовать как аргумент в поддержку приведенных выше доводов. Лед, возможно, еще не тронулся, однако сдвиги уже очевидны. Если же подобные разработки станут действительностью, это даст значительное преимущество (по крайней мере, на российском рынке) тем отечественным производителям, которые предусмотрительно заполнили свой pipe-line (продуктовый портфель) перспективными инновационными кандидатами.



щей сети предприятий концерна «Белбиофарм», программы диверсификации рынков сбыта концерна «Белбиофарм» в 2007—2010 гг.

Указанными документами предусмотрены мероприятия по наращиванию поставок на традиционные для предприятий концерна рынки, освоение новых перспективных рынков сбыта (Туркменистан, Украина, Узбекистан и др.), участию в федеральных и региональных программах Российской Федерации, расширению товаропроводящей сети концерна.

Реализация всех намеченных мер позволит повысить научно-производственный и экономический уровень развития белорусской фармпромышленности в направлении современных международных требований, развить импортоза-

мещающие производства, повысить экспортный потенциал, провести модернизацию действующих производств на основе прогрессивных технологий, улучшить лекарственное обеспечение населения. Предприятия концерна рассчитывают к концу 2010 г. довести количество выпускаемых ЛС до 700 наименований, а годовой выпуск фармпродукции до 180 млн. долл., при этом планируется обеспечить выпуск около 50% наименований ЛС, относящихся к Республиканскому перечню основных лекарственных средств. Доля новой продукции в общем объеме производства промышленной продукции прогнозируется не менее 15%. Объем экспорта планируется увеличить в 1,4 раза, при обеспечении поставок на внутренний рынок ЛС не менее 100 млн. долл. в год.

Все указанные цели планируется достигать в условиях поэтапного перехода предприятий, осуществляющих промышленное производство ЛС, на принципы GMP.

