

Глобальные тренды в биофармацевтических технологиях: 2013

Ключевые слова: биотехнологии,
фармацевтика, разработка лекарств, тренды,
риски, innovation gap, открытые инновации



1. Введение

Биофармацевтика – молодая и динамично развивающаяся отрасль, первый коммерческий продукт которой появился на рынке меньше 30 лет назад¹. Несмотря на свою относительную молодость, отрасль уже пережила несколько тяжелых инфраструктурных кризисов и пузырей. Сейчас, по всей видимости, отрасль приближается к очередному значительному кризису, связанному с ростом доли дженериковых препаратов на рынке и переходу многих стран на самообеспечение такими препаратами². Многие эксперты сходятся во мнении, что именно дженериковая модель вкупе с повышающейся стоимостью разработки инновационных препаратов привела к

резкому снижению числа одобряемых регуляторами новых препаратов за последние десять лет. В то же время, общественное мнение зачастую принимает сторону дженериковых компаний, снижающих цену лекарства для потребителя³. Столкнувшись с периодом трудностей, биофармацевтическая отрасль начала уделять существенное внимание анализу имеющихся ошибок и барьеров⁴.

Настоящее исследование имеет своей целью обозначить ключевые проблемы, зоны роста и риски, имеющиеся в современной биофармацевтической отрасли, и дать стратегические рекомендации для ОАО «РВК» по основным индустриальным трендам, которым необходима поддержка и развитие как на российском, так и на глобальном уровне.

Поскольку данное исследование сформировано для аудитории, состоящей из профессионалов инвестиционной, инфраструктурной, и только в последнюю очередь биофармацевтической отраслей, оно содержит подробный обзор текущего состояния отрасли и лучших практик разработки, в ней применяемых. В работе использованы источники и фрагменты материалов, подготовленных авторами к различным исследованиям, инвестиционным меморандумам и аналитическим документам, а также источники, находящиеся в открытом доступе (Pubmed, ISBN, Wiki) и в платных аналитических банках данных (BioCentury, Lux), и личные экспертные оценки авторов.

2. Традиционная модель разработки лекарств: *status quo*

Модель разработки лекарственных средств и инновационных биофармацевтических продуктов, которые регулируются как лекарственные средства, устоялась достаточно давно. Начиная с самых ранних биофармацевтических продуктов в середине 1980-ых гг., разработка базировалась на доказательных принципах и использовании результатов фундаментальной научной деятельности университетов и исследовательских институтов.

Несмотря на это, большую часть себестоимости лекарственного средства по-прежнему составляют расходы на маркетинг. Разработка нового лекарственного средства, как правило, начинается с установления молекулярной мишени, ассоциированной с какой-либо патологией. Исследования мишени проводятся в университете или исследовательском институте и, в большинстве случаев, финансируются научным или медицинским грантовым фондом или же фармацевтической корпорацией. Результаты таких исследований публикуются, как правило, не в медицинских, а в биологических (*Nature, Science, Cell*, профильные журналы *Nature Publishing Group, Cell Press* и *American Association for Advancement of Science*), а также в журналах, посвященных translational science (особую популярность в

последние годы для публикации работ такого рода, ожидающих практического применения, получил журнал *Science Translational Medicine*). Многие венчурные фонды и офисы коммерциализации технологий тщательно следят за такими публикациями.

Следует понимать, что в большинстве стран после того как публикация вышла в печать, интеллектуальную собственность (IP) уже невозможно защитить, поскольку открытие теряет свою новизну и становится общедоступным. Исключением из этого правила является США, где есть возможность в течение года после выхода печатной работы подать заявку на патент, чем активно пользуются многие ученые. На этом этапе теряется значительная часть биомедицинских разработок, в особенности в ЕС и России. В качестве примера авторы могут

привести свой собственный опыт, когда преждевременная публикация материала в *Science Translational Medicine* не позволила получить венчурное финансирование под проект⁵.

Пред-клинические исследования

Следующая стадия разработки – проведение пред-клинических исследований (pre-clinical trials)⁶. Основная цель ПКИ – создание собственно лекарства, т.е. молекулы, оптимизированной для оказания нужного действия на выбранную мишень в условиях организма человека. Основные стадии ПКИ включают скрининг химических библиотек (в современных условиях часто скринируется > 1 млн химических соединений⁷), оптимизацию выбранных соединений (т.н. хитов, hits),

получение клинических кандидатов (т.н. лидов, leads), и исследования на животных: фармакодинамические (оценка эффекта, производимого лекарством на организм)⁸, фармакокинетические (оценка эффекта, производимого организмом на лекарство)⁹ и токсические (оценка токсичности лекарства для организма и механизмов его выведения)¹⁰.

Все исследования, проведенные в рамках ПКИ, являются оценочными и не могут служить для точного предсказания эффектов, которые препарат будет оказывать в организме человека. Эффективность существующих моделей ПКИ регулярно ставится под сомнение ведущими экспертами¹¹. Это порождает необходимость новых моделей пред-клинических исследований, и возникновение подобных инструментов является одним из актуальных трендов. В

частности, были разработаны компьютерные программы, которые позволяют предсказывать токсичность, а так же строить прогнозы относительно фармакокинетических и фармакодинамических свойств молекул (подробнее см. «Тренды и риски»).

Средний срок проведения предклинических исследований для биофармацевтических препаратов составляет 3.5 – 4.5 года, медианная стоимость на 2010 г. - \$2.3 млн. Данная стадия является чрезвычайно рискованной с точки зрения инвестиций, т.к. в начале ПКИ отсутствует доказательство функции препарата даже *in vitro*. По этой причине в настоящее время ПКИ в основном финансируются средствами специальных грантовых фондов, самих университетов и в партнерствах с крупными компаниями. В качестве примера успешно

существующих программ финансирования предклинических исследований можно привести программы Seeding Health / Translational Medicine британского фонда Wellcome Trust. Действует такая программа и в РФ, однако структурирование сделок по ней крайне затруднено необходимостью работы через госзакупки по ФЗ №94 (заключения государственных контрактов с Минобрнауки или Минпромторгом), и накладываемыми четвертой частью ГК РФ ограничениями в отношении интеллектуальной собственности, полученной в рамках работы по государственным контрактам. Препараты, подготовленные в рамках таких контрактов, не пользуются популярностью у инвесторов в связи с большим грузом таких ограничений.

Клинические исследования

Следующей стадией разработки лекарственного средства является проведение клинических исследований (КИ). Традиционным является разделение КИ на фазы, каждая из которых является более масштабной, детальной и дорогой, чем предыдущие. Стандартная классификация подразумевает 6 таких фаз (фазы 0-V), однако наиболее часто встречаемыми являются фазы I-III. Рассмотрим каждую из фаз в отдельности.

К нулевой фазе относится т.н. исследования биодоступности препаратов. Они проводятся на здоровых добровольцах, целью является определение концентрации препарата в крови человека в зависимости от формы

введения. Фаза 0 характеризуется низкой стоимостью и малым числом исследователей, необходимых для ее проведения. Важно, что дозы, применяемые в фазе 0, настолько малы, что по определению не могут иметь терапевтического эффекта. Таким образом, она не дает никаких данных об эффективности и безопасности препарата. Очень часто фаза 0 пропускается, т.е. совмещается с фазой I¹².

Фаза I предназначается для оценки безопасности, токсичности, фармакокинетики и фармакодинамики препарата в организме человека. Как правило, когорту фазы I составляют 20-100 здоровых добровольцев, однако в некоторых случаях допускается и использование пациентов, диагностированных заявленным в

брошюре КИ заболеванием. Как правило, начиная с фазы I к работе над клиническими исследованиями привлекаются операторы КИ, компании по контрактным исследованиям (CRO, contract research organizations). Исследования фазы I проводятся с постепенным повышением дозы (dose-escalating study), а также включают исследования по совместимости препарата с приемом жидкости и пищи. Ключевым результатом фазы I является получение заключения об уровне токсичности препарата для организма человека, и, как следствие, о разрешенном диапазоне доз для определения терапевтического эффекта в фазе II. Как правило, стоимость исследований фазы I не превышает \$10 млн¹³.

В фазе II проводятся исследования эффективности препарата для выбранной нозологии. Как правило, привлекается небольшая группа пациентов (50-200, <10 для орфанных нозологий). Помимо демонстрации эффективности препарата, в фазе II продолжается оценка его безопасности, а в случае наличия данных о стратификации пациентов по уровню метаболизма препарата проводятся генетические исследования⁶. Часто исследования фазы II подразделяют на две под-фазы, IIa и IIb. Целью первой является установление оптимальной дозировки препарата, второй – доказательство эффективности. Некоторые исследователи предполагают, что исследования второй фазы в текущей практике недостаточны и их следует проводить в больших объемах, и исключительно на случайных, высокорандомизированных выборках

пациентов⁶. Большинство препаратов, попадающих в клинические исследования, отмечают именно на фазе II: по состоянию на 2010 год, фазу II успешно преодолевало не более 18% попавших в неё препаратов¹⁴, в то время, как в фазе III и в процессе подачи досье препарата в регулирующие органы, отмечается не более 30%¹⁵. Основными причинами провала клинических исследований в фазе II являются недостаточная эффективность (66%) и опасения по поводу безопасности препарата (21%)¹⁶. Стоимость исследований второй фазы варьирует в зависимости от нозологии (так, исследования по онкологическим заболеваниям могут стоить в десятки раз дороже, чем остальные), но, как правило, находится в пределах \$10-50 млн.

Фаза III представляет собой мультицентровые исследования, целью

которых является доказательство эффективности лекарства для терапии конкретного заболевания. Ключевым результатом фазы III является демонстрация большей клинической или экономической эффективности препарата по сравнению с существующими аналогами⁶. Такие исследования проводятся на широких, статистически достоверных мультирасовых выборках пациентов (как правило >1000 пациентов для распространенных нозологий), и могут продолжаться даже после одобрения препарата регулятором (т.н. «фаза IIIb»). Исследования третьей фазы являются наиболее дорогостоящими и могут оцениваться более чем в \$200 млн. Многие эксперты считают, что именно быстрый рост требований регуляторов к параметрам проведения

КИ третьей фазы, и, соответственно, стоимости таких исследований, привел к взрывному росту стоимости разработки¹⁷.

Таким образом, ключевые вызовы в области предклинических и клинических исследований лекарств находятся в области оптимизации пайплайна, повышения скорости и надежности методов, снижения издержек¹⁸.

3. Финансовые аспекты разработки: от плохого к худшему

Всего в среднем с момента открытия молекулы в лаборатории до одобрения ее в клинической практике проходит от 10 до 15 лет. Столь долгий срок разработки лекарства может быть в ряде случаев сокращен, если выпускаемое лекарство способно вылечить смертельно больных людей. Такие лекарства проходят по так называемому ускоренному пути (Fast Track), поскольку позитивный эффект такого лекарства перевешивает потенциальные

негативные эффекты и возможные осложнения у пациентов.

Однако стоимость разработки новых лекарственных средств непрерывно растет. Согласно исследованию, опубликованному в 2003 г., средняя стоимость разработки лекарственного препарата до утверждения FDA составляла \$403 млн, а с учетом 11% ставки дисконтирования общая стоимость выведения препарата на рынок составляла \$802 млн¹⁹.

Качественная и глубокая оценка стоимости разработки лекарственных средств имеется по состоянию на 2010 г. Согласно этим данным, расходы на год клинических исследований фазы I составляют в среднем \$17 млн, год фазы II - \$34 млн, год фазы III - \$17 млн на препарат²⁰.

По состоянию на сегодняшний день медианная стоимость разработки лекарственного препарата составляет \$1.7 млрд. Таким образом, стоимость разработки растет втрое быстрее инфляции. Этот процесс заставляет крупные фармацевтические компании принимать некооперативные модели поведения и резко повышать цены, что, в свою очередь, приводит к снижению числа новых лекарств, вводимых в практику регуляторами.

4. Тренды и риски

Ключевые вызовы, таким образом, находятся в области снижения издержек разработки, повышения доказательности лекарств и прозрачности их клинического использования, а также поиска новых способов доставки лекарства до очага патологии. Рассмотрим последовательно ключевые примеры, отвечающие на каждый из этих вызовов.

Новые модели поиска лекарственных средств

Учитывая обозначенные выше трудности традиционного подхода к созданию

инновационных малых молекул, в последние десятилетия наблюдаются существенные попытки инноваций в области собственно процесса разработки лекарств, часто – за счет возврата к предыдущим технологиям и практикам, ранее отброшенным индустрией как недостаточно эффективных в период расцвета «фармы малых молекул».

К ключевым из них можно отнести переход на поиск биологически активных соединений – пептидов, ароматических соединений, гликопротеидов, регуляторных белков – в природных источниках (морских животных и растениях, ядах, в органах и тканях различных организмов). Необходимо отметить, что данная область имеет дополнительные барьеры для инвестиций в инновационные продукты в связи с неустойчивым положением мировой

патентной защиты соединений, выделенных из природных источников. После судебного решения по делу *Association for Molecular Pathology v. Myriad Genetics*, 569 US 12-398 (2013)²⁵, согласно которому фактически запрещено патентование последовательностей генов человека и животных (на примере генов человека BRCA1 и BRCA2, отвечающих, в частности, за предрасположенность к раку груди), и многие эксперты сходятся во мнении, что данная практика может быть распространена и на другие биологически активные материалы и соединения, выделенные из природных источников. В настоящее время, однако, практика патентования природных соединений распространена повсеместно, и авторы настоящего исследования имеют самостоятельный опыт успешной подачи

патентных заявок не позднее середины 2013 г.

Значимый интерес представляет также использование природных соединений, обладающих высокоафинной активностью к мишеням в организме человека или животных. В качестве примера подобных соединений можно привести токсины многих беспозвоночных, в особенности – пауков и моллюсков-конусов, которые используются в клинической практики как обезболивающие высокой мощности. Так, например, синтетическое производное ω -конотоксина *Conus magus* было выведено на рынок инновационной компанией Élan под руководством мирового эксперта по токсинам Бальдомеро Оливеры²⁶. Данное соединение было утверждено FDA для клинического применения путем введения в цереброспинальную жидкость больных раком терминальных стадий для полной

периферийной анальгезии под маркой Prialt® в 2004 году и успешно применяется по сей день.

Для успешного вовлечения природных соединений в разработку лекарственных препаратов необходимо применение широкого спектра практических методов, включающих их выделение и хроматографическую очистку, структурные исследования, создание синтетических аналогов в лаборатории и последующее изучение их клеточной и физиологической активности, которая включает и поиск молекулярных мишеней (а затем уж и создание химически модифицированных производных этих веществ, клинические испытания и т.д.). В настоящее время активную работу по использованию природных токсических соединений в клинической практике ведут ИБХ РАН (лаборатория нейрорецепторов и

нейрорегуляторов под руководством академика Е.В. Гришина, отдел молекулярных основ нейросигнализации под руководством член-корреспондента В.И. Цетлина), а также ТИБОХ ДВО РАН (под руководством академика В.А. Стоника) и Дальневосточный федеральный университет.

Другим важным направлением развития способов поиска новых лекарственных средств является использование методов т.н. «рационального дизайна», при котором активная роль отводится биостатистическим методам и методам функциональной биоинформатики (виртуальный скрининг, докинг, молекулярная динамика). Эти методы часто позволяют существенно снизить издержки на стадии первичного скрининга крупных библиотек, очерчивая принципиальную группу фармакофоров,

подходящих к определенной мишени. Значимым недостатком метода и барьером на пути к его повсеместному использованию являются жесткие требования к знанию детальной структуры белка-мишени (получаемой, как правило, при помощи методов рентгеновской кристаллографии). Помимо скрининга ранних стадий, данные методы могут значительно повысить точность и эффективность химической и структурной оптимизации лидирующих соединений (clinical leads) на стадии применения техник комбинаторной химии за счет снижения количества комбинаторных вариаций, которые необходимо собственно физически синтезировать.

Синтез биофармацевтических продуктов в живых системах

Еще одним важным направлением развития современных биофармацевтических технологий является т.н. «синтетическая биология», т.е. создание технологии получения лекарственных препаратов не с помощью химического синтеза, а посредством биотехнологических методов (генетическая модификация организмов-продуцентов в целях оптимизации свойств получаемых соединений). Ранее основным методом наработки рекомбинантных белков являлась продукция в штаммах микроорганизмов-продуцентов (дрожжи, *E. coli* и другие),

однако сейчас растущим трендом является продукция в растениях, зачастую обладающих более богатым репертуаром метаболической активности (к примеру – способных замыкать дисульфидные связи в белковых молекулах) и требующих в конечном пересчете меньше энергии для культивации за счет фотосинтетической активности.

Значимой задачей является биотехнологическое производство белков и других крупных молекул, таких, как ферменты, гормоны, иммуноглобулины и гликопротеиды, интерфероны, плазменные белки. Данные соединения входят в состав многих лекарственных препаратов и БАДов, не требуют дорогостоящих клинических испытаний, поскольку новизна препарата обычно кроется в новом способе их получения.

Эти соединения вполне могут стать предметом инновационной разработки с последующей коммерциализацией.

Клеточная терапия и регенеративная медицина

Клеточная и регенеративная медицина в настоящий момент выходят из стадии «избавления от иллюзий» гартнеровского цикла зрелости технологий. После бурного расцвета и шумихи в середине 2000-ых годов область столкнулась с существенным количеством практических проблем, связанных с техниками доставки и безопасностью, и наткнулась на типичную для всех технологий волну разочарования в прессе. В последний год, однако, четко наметился тренд на восстановление коммерческой

успешности отрасли, и число успешных выходов из малых инновационных компаний неуклонно возрастает. Из существенно интересных последних сделок можно отметить несколько технологических направлений, которые сейчас активно развиваются.

Так, в сентябре 2013 года Novartis объявили о партнерстве с американской компанией Regenerex, обладающей проприетарной платформой FCRx, основанной на индуцировании толерантности к трансплантатам почки за счет направленной дифференцировки стволовых клеток. Преимущество технологии – в отсутствие необходимости пожизненной иммуносупрессии.

Несколько компаний из сектора регенеративной медицины провели в этом году успешные небольшие IPO на

американских биржах. Так, Axogen Inc. закрыла в августе 2013 года книгу заявок общей стоимостью \$18 млн и разместила акции на NASDAQ (AXGN). Текущая рыночная капитализация – \$69.8 млн¹. Еще одна специализированная компания, работающая в сфере регенеративной медицины и основанная экспертами в области индуцированной трансформации стволовых клеток – Fate Therapeutics – вышла на IPO с оценкой в \$69 млн (NASDAQ: FATE) и в настоящий момент имеет рыночную капитализацию \$117 млн². Несколько компаний провели региональные IPO на других развитых

¹<https://www.google.com/finance?q=NASDAQ%3AAXGN&ei=OnqhUpChD6zCwAO8Fg>

²https://www.google.com/finance?q=NASDAQ%3AFATE&ei=P3qhUtiYCsSGwAOc_gE

рынках: так, BrainStorm Cell Therapeutics (FRA: GHD) вывела свой продукт на немецкую биржу, Cardio3 (NYSEENX: CARD) разместились на Euronext Paris, а австралийская Regeneus (ASX: RGS) получила \$10 млн финансирования от продажи своих акций на Сиднейской бирже.

Основным препятствием к взрывному развитию рынка в настоящий момент являются регуляторные барьеры. Так, на сегодняшний день FDA одобрила маркетинг всего десяти продуктов, основанных на стволовых клетках³. Ещё несколько

продуктов применяются в рамках pivotal studies и под орфанными статусами.

Существенной проблемой также по-прежнему является потенциальная угроза злокачественной трансформации имплантируемого материала, полученного через клетки-прекурсоры с полными плюрипатентными стадиями. Это является очень существенным барьером на пути внедрения новой технологии индуцированной плюрипотентности (iPSC). Суть технологии состоит в «обратной трансформации» легкодоступных высокодифференцированных клеток (фибробластов, эпителиальных клеток) в плюрипотентные прекурсоры и последующая редифференцировка этих клеток в любой другой клеточный тип. Были продемонстрированы возможности получения таким образом гепатоцитов,

кардиомиоцитов и нейронов. В настоящее время в связи с этим чрезвычайно активно идут исследования по редифференцировке клеток легкодоступных типов в клинически значимые (особенно – гепатоциты, в связи с большой нагрузкой на очередь трансплантации печени) без промежуточных полностью плюрипотентных стадий.

Новые методы доставки лекарственных средств

Одной из ключевых отраслей современной биофармацевтики является создание новых лекарственных форм и средств доставки лекарства до целевого органа или ткани, а в последнее время – и типа клеток.

³<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/>

Особенно важной и приоритетной эта тема является в последнее время, когда все больше крупных фармацевтических компаний оказываются в «патентом разрыве», связанном с всё возрастающей длительностью разработки и клинических исследований, требуемых регуляторами. В качестве одного из ответов рынка на этот процесс возникла концепция «спасения формуляций», при которых пролонгация патентной защиты продукта достигается через сочетание его с инновационным способом доставки, который гарантирует принципиально новые свойства – например улучшенную биодоступность, специфический фармакодинамический профиль, отсутствие пенетрации в определенные ткани (прежде всего – за гематоэнцефалический барьер) и т.п.

Среди основных инновационных методов доставки можно выделить включение в

состав липосом или других мицелл, наноформуляций и нанокапсул, покрытие специализированными полимерами, регулирующими биодоступность (прежде всего – ПЭГилование), а также конъюгацию с специфическими распознающими агентами, такими, как антитела и регуляторные белки иммунной системы.

Работы в области инновационных систем доставки лекарственных средств ведутся во многих академических институтах, а также в нескольких университетских исследовательских центрах, включая НИИ Физико-химической биологии им. Белозерского (при МГУ), многие базовые институты МФТИ, а также отдельные частные компании (включая центр высоких технологий «Химрар»).

В общем и целом можно заключить, что данная отрасль биофармацевтических технологий находится в России в хорошем и активно прогрессирующем состоянии. Некоторым барьером на пути её развития является недостаток высококачественной интеллектуальной собственности в области разработки собственно доставляемых молекул (новых лекарственных средств), а также традиционное нежелание отечественных ученых тратить грантовые средства на получение международных патентов (в отличие от ученых, работающих в западных, в особенности – американских и британских университетах), что существенно снижает коммерческую привлекательность разрабатываемых ими технологий. Важно понимать, что трансляция технологий, как первый шаг коммерциализации, требует очень

существенных компетенций в конкретной прикладной области, и потому, по существу, никто, кроме самого ученого, не может осознать необходимость этого шага в каждом конкретном случае. В России ситуация отягощается отсутствием в российских научных институтах и университетах центров трансфера технологий, которые традиционно берут на себя издержки и управленческие аспекты защиты интеллектуальной собственности в за рубежом, поскольку собственно патентование не может являться прямой обязанностью ученых (хотя в России, к сожалению, большая часть патентных заявок, генерируемых в РАН, написана именно учеными, что ведет к довольно существенному снижению их качества).

Биоинформационные технологии

Значительное, хотя и меньшее, чем изначально предполагали эксперты, влияние на процесс разработки лекарств оказало появление методов массово-параллельных вычислений и работы с большими объемами данных (big data). Вместе с биоинформатическими методами обработки результатов клинических исследований и моделирования воздействия веществ на клетки человеческого организма они формируют т.н. отрасль био-информационных технологий (био-ИТ)²¹.

На данный момент имеется уникальное сочетание условий для развития био-ИТ, обусловленное индустриальными, макроэкономическими и

технологическими факторами. Во-первых, имеется значительное финансовое давление на системы здравоохранения и разработчиков лекарств, связанное как с тяжелой макроэкономической ситуацией, так и с появлением новых форм финансирования и платежей (микростраховки, микрофинансирование, краудфандинг исследований, продуктов и баз и т.п.); во-вторых, резко растет доступность данных, как клинических (включая инициативы по открытости данных клинических исследований EMEA), так и пользовательских; в-третьих, произошел взрывной рост инфраструктуры информационных технологий, позволяющих гораздо лучше выделять утверждения о лечебных свойствах каждого конкретного соединения и защищать его, отбирая целевую популяцию для клинических

исследований, при этом повышая успешность лечения и качество жизни пациентов; и, наконец, правительства многих стран активно способствуют развитию био-ИТ, разрешая внедрение интероперационных и кросс-платформенных стандартов и повышая открытость государственных и общественных данных²².

Объем данных (и скорость его роста), уже сегодня доступных врачам, биофармацевтическим компаниям и разработчикам лекарств, огромен. Так, в 2005 г. в США примерно 30% врачей в районных клиниках и больницах пользовались электронными картами больных (ЭКБ). К концу 2011 г. эта цифра достигла 50% для районных клиник и более 75% для больниц. Более того, не менее 45% американских больниц вовлечены в системы обмена медицинскими данными

больных как в целях повышения качества терапии, так и для клинических биомедицинских и биостатистических исследований. Ведущий оператор ЭКБ в Соединенных Штатах, Epic Systems – стартап, оцениваемый на конец 2011 г. в 1,6 млрд. долларов США. К примеру, по состоянию на конец 2012 г., медицинская сеть штата Индиана объединяла данные 80 госпиталей и более чем 10 миллионов пациентов, доступ к которым имели не менее 18 000 врачей.

Еще одним стимулом интеграции биомедицины и информационных технологий являются технологические барьеры агрегации и охраны такого объема данных. Так, по оценкам специалистов Hitachi, средний американский госпиталь производит не менее 1 петабайта медицинских изображений за сутки работы. Каждое из

этих изображений аннотировано личными медицинскими данными пациента, и потому подлежит защите, согласно Акту о защите персональных данных (HIPAA и HITECH Act в США, EU Data Protection Directive в ЕС). Достаточно жесткое законодательство о защите персональных медицинских данных и стандартах их безопасного хранения имеется во всех развитых и в большинстве развивающихся стран. Таким образом, многие технологические компании, ранее занимавшиеся исключительно информационными технологиями, выходят на рынок медицинских данных.

К наиболее успешным примерам таких компаний можно отнести американский стартап Isilon (ныне EMC Isilon). Компания была основана в 2001 году и годом позже получила финансирование от известного венчурного фонда Sequoia Capital. Сумев

предложить медицинской индустрии портативные хранилища, доходящие емкостью до 15 петабайт, Isilon стал лидером рынка и в 2010 году был выкуплен гигантом EMC за 2.25 млрд. долларов США²³.

Другим аспектом биоинформационных технологий, заслуживающим отдельного и пристального рассмотрения, являются собственно биоинформатические технологии в классическом понимании (т.н. «геномная биоинформатика»). Данная область оперирует, прежде всего, картированием, атрибутированием и аннотацией данных полногеномного секвенирования и тестирования по мононуклеотидным полиморфизмам (SNP), которые позволяют с очень высокой скоростью определять склонность человека к тем или иным патологиям, а также типировать по

определенным спискам маркеров на наличие наследственных генетических заболеваний. Эта отрасль породила существенное количество инновационных компаний, разрабатывающих продукты и предоставляющих сервисы в области работы над данными секвенирования следующего поколения (NGS). Данная отрасль хорошо развита и в России: в связи с наличием в России обширной школы информационных технологий и программирования, биоинформатика начала развиваться очень рано и стремительными темпами. В России непропорционально большое (по сравнению с другими областями науки) число высокоцитируемых ученых в области биоинформатики. Область достаточно динамично развивается, предлагая как инновационные продукты, так и услуги, в области расшифровки и

аннотации геномов (в том числе – автоматизированной, коммерциализуемой по модели Software as a Service), а также индивидуальной фармакотерапии, стратификации пациентов для повышения эффективности препаратов выше критической путем подбора специализированных когорт в клинических исследованиях, поиске биомаркеров, индивидуальной фармакотерапии.

Таким образом, рыночный сегмент био-ИТ быстро растет и развивается, и является безусловно привлекательным для инвесторов. В России, учитывая наличие сильной традиции информационных технологий и развитых бизнесов в этой области, можно было бы ожидать появления крупных игроков на этом рынке. К сожалению, этого не происходит в связи с недостаточным уровнем

кооперации со стороны медицинских работников и носителей экспертного знания в биофармацевтической отрасли. По мнению авторов, устранение этого недостатка весьма важно, а эту функцию следует возложить на себя институтам развития, в т.ч. и РВК. Решение проблемы возможно через привлечение к ней внимания на отраслевых конференциях и встречах, структурирование поддержки профильных ведомств и создания соответствующих инновационных центров при университетах, инвестиции в профильные фонды.

Персонализированная медицина и проактивные технологии

Значительное распространение в последние годы получает модель т.н. «Медицины четырех П» (проактивная, предсказательная, персонифицированная, с участием пациентов)²⁴. Авторам настоящего исследования представляется, что именно такой подход является ключевым в разрешении главных проблем систем здравоохранения по всему миру – слишком больших издержек на лекарственную терапию и хирургию в силу поздней детекции заболеваний.

Развитые страны постепенно смещают акцент с собственно *лечения* населения на увеличение доли социально активного

и работоспособного населения в общей демографической структуре за счет своевременного *предсказания* заболеваний, их ранней диагностики и превентивной терапии. Фактически уже сегодня существенная часть государственных программ в ведущих странах направлена на создание системы поддержания здоровья (wellness management). В этой связи сегмент претерпевает значительные организационные и институциональные изменения, которые, по мнению авторов, примут революционный характер в течение ближайших 10-15 лет за счет слияния с современными информационными технологиями, а также с геномными технологиями на основе современных вычислительных технологий. С развитием возможностей быстрой, неинвазивной диагностики и

технологий обратной связи станет возможным переход на 100% персонализированную медицину. Стоимость анализа индивидуального генома будет стремиться к цифре в \$100. В 2001 году стоимость секвенирования генома составляла около \$100 млн, сейчас же приближается к \$1 тыс. Скорость падения стоимости секвенирования генома с определенного момента существенно опережает предсказание о темпах роста производительности вычислительных машин, основанное на известном «законе Мура».

Сегодня, несмотря на, казалось бы, существенный прогресс, достигнутый в развитых странах в лечении ряда социально-значимых и «денежных» заболеваний (аутоиммунные, инфекционные, онкологические),

статистика свидетельствует не о снижении, а о росте заболеваемости в среднем по миру при достаточно скромных результатах по вылечиваемости. Так, вылечиваемость раковых заболеваний увеличилась за последние 30 лет всего на несколько процентов, оставаясь в среднем на уровне 60%. Это связано, прежде всего, с запоздалым и/или неточным диагностированием. Ожидается появление, во-первых, новых технологий, позволяющих оценить эффективность действия препарата (в настоящий момент около 55% лекарственных средств не дает ожидаемого лечебного действия), во-вторых, появление комплекса «биомаркер – лекарство», при котором вначале оценивается индивидуальная восприимчивость к тому или иному средству терапии, а затем назначается

«таргетное» лечение, и, в-третьих, развитие средств point-of-care диагностики, которые будут позволять лечащему врачу самостоятельно проводить оценку наиболее клинически значимых параметров с помощью простых в обращении, быстрых и портативных устройств без необходимости отправлять пациентов в диагностические лаборатории и ожидать возвращения результатов. Выход новых *индивидуальных* лекарственных средств на рынок повлечет за собой существенные изменения: процесс регистрации лекарства будет происходить в зависимости от отклика пациента (группы пациентов) на лекарство.

Как реакция на отсутствие единой новой «волны» в развитии технологий фарм-отрасли уже имеют место две основные тенденции. С одной стороны, происходит

консолидация основных игроков рынка: крупнейшие компании, производящие фармацевтическую продукцию и медицинскую технику, стремятся интегрировать в свою структуру или наладить постоянное партнерство с инновационными компаниями, работающими в разных сферах биотехнологии и информационных технологий. С другой стороны, существенно снижая свои риски, те же крупные игроки стремятся оставить за собой функции маркетинга и дистрибуции, отдавая остальные функции – исследования и развитие новых технологий и продуктов, производство и т.д. – многочисленным международным партнерам, фактически переходя от модели крупных интегрированных фармацевтических компаний к модели

гибкой и быстро реагирующей на запросы рынка дезинтегрированной сети.

5. Выводы

Руководствуясь вышеизложенными соображениями, авторы настоящего исследования рекомендуют ОАО «РВК» сконцентрировать свои усилия по поддержке развивающихся трендов в биофармацевтической отрасли на следующих областях:

- персонализированная медицина (медицина «4P»), включая регенеративные, клеточные, геномные и трансплантационные технологии;
- биоинформационные технологии («био-ИТ»), включая системы поддержки принятия клинических решений, обработку данных

клинических исследований, метаболическую биостатистику и системную биологию, вычислительный скрининг химических соединений;

- мобильные технологии и интерфейсы человек-машина, включая носимые устройства для определения состояния человека, имплантаты, инвазивные и неинвазивные нейроинтерфейсы, носимую медицинскую робототехнику;
- а также на организационные изменения в структуре биофармацевтического сектора, вызываемые его экономическим положением, в том числе – программы по открытым инновациям и консолидации исследовательских

активностей, а также применение новых методов поиска, разработки и получения лекарственных средств, снижающих стоимость разработки и доведения препаратов до рынка.

В качестве основных инструментов для работы с данными вызовами авторы предлагают использовать вовлечение лиц, принимающих решения в органах федеральной власти, корпорациях и отраслевых ассоциациях, в дискуссию о наиболее перспективных направлениях, а также идентификацию недостатков и барьеров, имеющих в этих отраслях, а также инвестиции в профильные фонды и инфраструктурные проекты.

В качестве партнеров при выполнении такого рода проектов авторы рекомендовали бы привлекать представителей регуляторов с передовым опытом раскрытия технологий и преодоления инфраструктурных проблем (EMA, MHRA), а также представителей профильных научно-исследовательских институтов, занимающихся проблемами устранения барьеров и повышения эффективности биофармацевтических исследований.

**Отчет выполнен по заказу
ОАО «РВК».**

Аффилиация авторов:

Кузьмин Дмитрий, Future Biotech Ventures Ltd., 97 Judd Street, WC1H 9JG London, United Kingdom; RusBio Ventures, Testovskaya 10, Moscow, Russian Federation

Кукушкин Юрий, RusBio Ventures, Testovskaya 10, Moscow, Russian Federation

**Контакты для связи:
Dmitry Kuzmin,
kuzmin@fbventures.com**

6. Библиография

1. Selections From FDLI Update Series on FDA History - Celebrating a Milestone: FDA's Approval of First Genetically-Engineered Product. at <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/SelectionsFromFDLIUpdateSeriesonFDAHistory/ucm081964.htm>
2. Research, C. for D. E. and. Questions & Answers - Generic Drugs: Questions and Answers. at <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/QuestionsAnswers/ucm100100.htm>
3. Goozner, M. *The \$800 Million Pill: The Truth Behind the Cost of New Drugs*. (University of California Press, 2004).
4. Wang, D. Y. Extracting Knowledge from Failed Development Programmes. *Pharm. Med.* 26, 91–96 (2012).
5. Wykes, R. C. *et al.* Optogenetic and potassium channel gene therapy in a rodent model of focal neocortical epilepsy. *Sci. Transl. Med.* 4, 161ra152 (2012).
6. Friedman, L. M., Furberg, C. D. & DeMets, D. L. *Fundamentals of Clinical Trials*. (Springer, 2010).
7. Huggins, D. J., Venkitaraman, A. R. & Spring, D. R. Rational methods for the selection of diverse screening compounds. *ACS Chem. Biol.* 6, 208–217 (2011).
8. Lees, P., Cunningham, F. M. & Elliott, J. Principles of pharmacodynamics and their applications in veterinary pharmacology. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 27, 397–414 (2004).
9. Bryant, B. J., Knights, K. M. & Salerno, E. *Pharmacology for Health Professionals*. (Mosby/Elsevier Science, Harcourt Australia, 2003).
10. Balani, S., Miwa, G., Gan, L.-S., Wu, J.-T. & Lee, F. Strategy of Utilizing In Vitro and In Vivo ADME Tools for Lead Optimization and Drug Candidate Selection. *Curr. Top. Med. Chem.* 5, 1033–1038 (2005).
11. Tetko, I. V., Bruneau, P., Mewes, H.-W., Rohrer, D. C. & Poda, G. I. Can we estimate the accuracy of ADME-Tox predictions? *Drug Discov. Today* 11, 700–707 (2006).
12. Research, C. for D. E. and. Investigational New Drug (IND) Application. at [http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/investigationalnewdrugindapplication/default.htm#FDA Guidances for Investigational New Drugs](http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/investigationalnewdrugindapplication/default.htm#FDA%20Guidances%20for%20Investigational%20New%20Drugs)

13. Shamoo, A. E. The myth of equipoise in phase 1 clinical trials. *Medscape J. Med.* 10, 254 (2008).
14. Arrowsmith, J. Trial watch: Phase II failures: 2008-2010. *Nat. Rev. Drug Discov.* 10, 328–329 (2011).
15. Arrowsmith, J. Trial watch: phase III and submission failures: 2007-2010. *Nat. Rev. Drug Discov.* 10, 87 (2011).
16. New drugs failing Phase II and III clinical trials. *MedCity News* at <<http://medcitynews.com/2011/06/new-drug-failure-rates-rising-in-phase-ii-and-iii-clinical-trials/>>
17. Holland, J. Fixing a broken drug development process. *J. Commer. Biotechnol.* 19, (2013).
18. Paul, S. M. *et al.* How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat. Rev. Drug Discov.* 9, 203–214 (2010).
19. DiMasi, J. A., Hansen, R. W. & Grabowski, H. G. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J. Health Econ.* 22, 151–185 (2003).
20. Adams, C. P. & Brantner, V. V. Spending on new drug development1. *Health Econ.* 19, 130–141 (2010).
21. Jackson, R. C. Predictive Software for Drug Design and Development: Recent Progress and Future Developments. *Pharm. Dev. Regul.* 1, 159–168 (2003).
22. The big-data revolution in US health care: Accelerating value and innovation | McKinsey & Company. at <http://www.mckinsey.com/insights/health_systems_and_services/the_big-data_revolution_in_us_health_care>
23. EMC to Buy Isilon Systems for \$2.25 Billion. *DealBook* at <<http://dealbook.nytimes.com/2010/11/15/emc-to-buy-storage-firm-isilon-for-2-25-billion/>>
24. The 4 Ps: Quantifying Wellness and Demystifying Disease. at <<http://p4mi.org/4-ps-quantifying-wellness-and-demystifying-disease>>
25. *Association for Molecular Pathology v. Myriad Genetics*, 569 US 12-398 (2013)
26. McIntosh M, Cruz LJ, Hunkapiller MW, Gray WR, Olivera BM. Isolation and structure of a peptide toxin from the marine snail *Conus magus*. *Arch Biochem Biophys.* 1982 Oct 1;218(1):329-34. PubMed PMID: 7149738.