

**Г.Т. ГЛЕМБОЦКАЯ<sup>1</sup>**, д.ф.н., профессор кафедры организации и экономики фармации Института фармации  
glembotskaya@rambler.ru

**С.Ю. ЕРЕМИН<sup>1</sup>**, соискатель кафедры организации и экономики фармации Института фармации



ГЛЕМБОЦКАЯ Г.Т.



ЕРЕМИН С.Ю.

## Научно-практический подход к оптимизации затрат на разработку и продвижение лекарственных препаратов

**Ключевые слова:** фармацевтическая разработка, инновационный лекарственный препарат, клинические исследования, постмаркетинговые исследования, оптимизация затрат на разработку ЛП

*Glembotskaya G. T., Eremin S. Yu.*

**Scientific and practical approach to optimizing costs on development and promotion of drugs**

*In order to identify promising strategic development possibilities for the pharmaceutical industry in the Russian Federation, a pilot study was conducted, which has analyzed the main trends in the development of innovative medicines. As a result of the content analysis of available sources of scientific literature, the characteristics of options used in the world practice for increasing the innovative activity of individual subjects and the pharmaceutical market as a whole are presented. Possible reserves for the further development of the innovative component of the pharmaceutical market within the framework of the concept of personalized medicine according to the P4 principle (predictive - personalized - preventive - participatory) are identified and structured. The results of use by individual pharmaceutical companies of scientifically and practically justified approaches to optimizing the costs of development and promoting drugs are presented. The advantages and real prospects of a generally accepted method to reduce the cost of development by «expanding the pharmacological effect» (label expansion) of already existing drugs with a known safety profile in the world practice are shown. A scientific generalization and structuring of the goals and results of the post-registration phase of clinical trials to expand the pharmacological action of a number of drugs already existed at the market have been carried out.*

**Keywords:** pharmaceutical development, innovative medicines, clinical trials, postmarketing research, optimization of costs for the medicines development

С целью выявления перспективных возможностей стратегического развития фармацевтической отрасли РФ проведено пилотное исследование, в котором проанализированы основные тенденции в сфере разработки инновационных ЛП. В результате контент-анализа доступных источников научной литературы представлена характеристика используемых в мировой практике вариантов повышения инновационной активности отдельных субъектов и фармацевтического рынка в целом. Выявлены и структурированы возможные резервы дальнейшего развития инновационной составляющей фармацевтического рынка в рамках концепции персонализированной медицины по принципу P4 (predictive – personalized – preventive – participatory).

Приведены результаты использования отдельными фармацевтическими компаниями научно и практически оправданных подходов к оптимизации затрат на разработку и продвижение ЛП. Показаны преимущества и реальная перспективность общепринятого в мировой практике способа снизить стоимость разработки путем «расширения фармакологического действия» (label expansion) уже существующих ЛП с известным профилем безопасности. Осуществлены научное обобщение и структуризация целей и результатов пострегистрационной фазы клинических исследований по расширению фармакологического действия ряда уже представленных на рынке ЛП.

Обозначенная в майском 2018 г. указе Президента РФ необходимость прорывного научно-технологического развития России и повышения продолжительности жизни населения к 2030 г. до 80-ти лет во многом определяет современные требования к обеспечению стратегического развития

фармацевтической отрасли. Сформированная с их учетом концепция новой программы «Фарма-2030» направлена на активную поддержку научных исследований и разработок с целью создания и активного продвижения на экспорт отечественных инновационных лекарственных средств (ЛС).

<sup>1</sup> ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Анализ сложившихся в РФ тенденций свидетельствует о довольно низком уровне инновационного развития фармацевтического производственного сектора, что обусловлено факторами не только национального, но и общемирового характера [1]. В условиях экономического кризиса, волатильности курса валют, международных санкций и других факторов большинство российских фармацевтических компаний не имеют финансовой возможности для создания инновационных лекарственных препаратов (ЛП). В настоящее время фармацевтическая наука и практика предлагают наиболее короткий и экономичный процесс инновационной деятельности путем выявления новых показаний или разработки других лекарственных форм для уже зарегистрированного ЛП, что может значительно повысить его ценность с учетом принципов персонализированной медицины.

Постоянно обновляемая в РФ законодательная база, регулирующая разработку и вывод на рынок ЛС, постепенно интегрируется с соответствующими международными регуляторными документами. Поэтому научно-практический интерес представляет изучение и обобщение отечественного и зарубежного опыта. Актуальным является глубокая научная

проработка представленных в мировой практике вариантов повышения инновационной активности отдельных субъектов и в целом фармацевтического рынка.

Целью данного фрагмента нашего исследования является выявление и структуризация резервов повышения экономичности инновационной деятельности российских фармацевтических компаний в рамках концепции персонализированной медицины по принципу P4 (predictive – personalized – preventive – participatory).

### Результаты и обсуждение

Первоначально был выполнен контент-анализ доступных источников научной литературы, законодательных и правовых институциональных норм по теме исследования.

Современные правила допуска ЛП на рынок предполагают широкомасштабные мероприятия и многоэтапные исследования, последовательность которых схематично представлена на рисунке 1.

Одной из наиболее трудоемких и затратных фаз в процессе разработки ЛС является поиск перспективных соединений, который в среднем занимает от 3 до 6 лет [2].

На этапе разработки нового препарата в состав определяющих направления научных изысканий критериев прежде всего входят такие, как острая медицинская необходимость или возможность разработать новую, либо улучшить применяемую фармакотерапию. Наряду с этим существует ряд нюансов, связанных с материально-техническими и финансовыми возможностями разработчика и будущего производителя, так как значительную часть средств, выделенных на научные исследования, разработчик тратит на поддержание завоеванных и наиболее сильных своих позиций на рынке. Кроме того, во главу угла разработки нового ЛП ставится соотношение между предполагаемыми затратами и реальными показателями прибыли, которую разработчик рассчитывает получить от продажи препарата, а также временным соотношением этих двух параметров. Тем самым учитывается коммерческая привлекательность ЛП, которая



обусловлена уровнем заболеваемости конкретной патологией, степенью ее тяжести, величиной расходов на лечение, величиной выборки пациентов, страдающих данным заболеванием, длительностью курса терапии, возрастом больных и т.д. [3].

Все вышеперечисленное определяет оценку перспективности конкретного ЛП с целью принятия ответственного решения о переходе к клиническим исследованиям. Масштаб исследований и их временные рамки хорошо прослеживаются на представленной общей схеме процесса разработки и выпуска ЛП (рис. 2). На каждом из выделенных этапов процесса может происходить «отсев» потенциальных ЛС по различным причинам. 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%) [4].

Данный процесс связан с большими финансовыми затратами, и в развитых странах фармацевтические корпорации тратят на научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы (R&D) до 20% прибыли, в то время как в РФ — менее 7%. В среднем расходы на оригинальный ЛП составляют до 2,6 млрд долларов США [5].

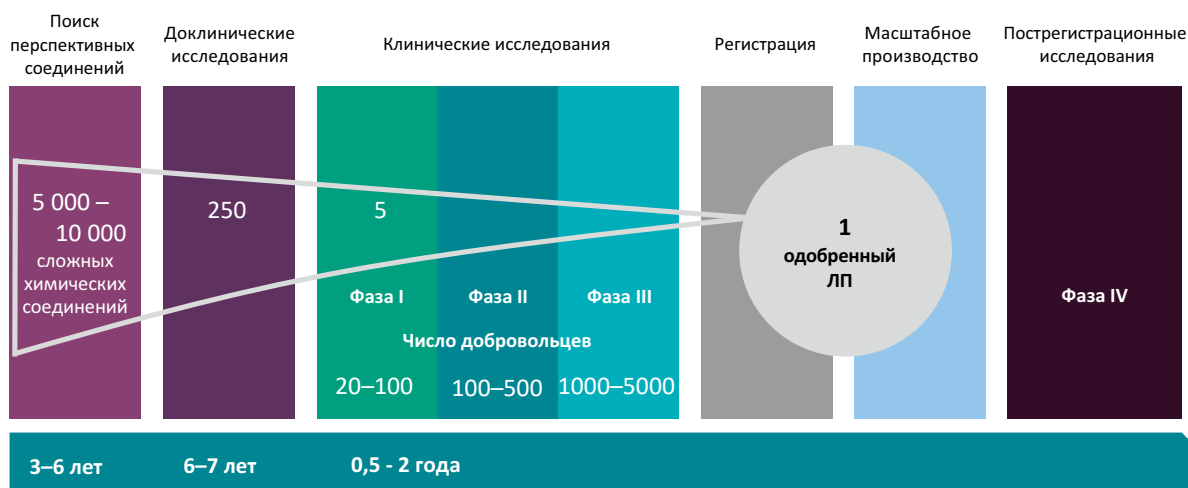
Большинство мировых производителей стремится разработать 2–3 инновационных препарата в год, чтобы оправдать возрастающие затраты на R&D. При этом высокий риск недостижения положительного результата является одной из основных причин большой стоимости ЛП.

Разработка ЛП может стать менее дорогостоящим и менее рискованным процессом путем увеличения эффективности, точности R&D и клинических исследований за счет внедрения передовых технологий.

Фармацевтические компании стремятся снизить затраты на разработку ЛП с целью установления конкурентоспособных потребительских цен, не принося в жертву собственную прибыль. Оптимизации данного вида затрат во многом способствуют появившиеся в последние годы передовые технологии, такие как искусственный интеллект, блокчейн и Big Data, которые могут устранить дорогостоящие малоэффективные этапы в процессе разработки.

Отдельные фармацевтические компании и другие субъекты сферы обращения ЛС используют оправдывающие себя научно обоснованные подходы к оптимизации затрат на разработку и продвижение своих ЛП. Примером этого служит компания R&D-центр «НоваМедика Иннотех», которая, подхватив общемировую тенденцию роста рынка супердженериков, в концепции

Рисунок 2. Общая схема процесса разработки и выпуска ЛП



Smart Innovations разрабатывает новые ЛП на базе уже известных действующих веществ, улучшая их свойства путем модифицирования высвобождения, повышения биодоступности, создавая новые композиции. Полученные результаты подтверждают, что такой подход оправдан рядом факторов: количество новых молекул не может расти бесконечно; государство поддерживает развитие отечественной инновационной фармацевтики; регуляторные требования ужесточаются [6].

Данный подход к оптимизации затрат на разработку ЛП не обошла даже Биг Фарма, которая комбинирует, создает новые формы, вдыхая новую жизнь в давно известные молекулы.

В соответствии с действующей в Российской Федерации законодательно-правовой и нормативной основой в сфере обращения ЛС в настоящее время сложилась строгая схема последовательности исследования ЛП, разделенная на фазы (рис. 3.).

Первые три фазы клинических исследований являются неотъемлемыми этапами в исследовании ЛП для последующей государственной регистрации. После получения разрешения регуляторных органов на медицинское применение ЛП наступает IV фаза клинических испытаний:

проводятся так называемые постмаркетинговые, или пострегистрационные, исследования. Данная фаза включает все исследования, проведенные в строгом соответствии с показаниями и дозировкой, утвержденными при регистрации ЛП и предназначенные для лучшего понимания полезности препарата для пациента и общества, а также для улучшения соотношения «затраты-выгода».

Проведенный более детальный анализ содержания, значимости и результатов всех четырех фаз в разрезе темы исследования привел нас к необходимости научного обобщения и структуризации целей и результатов пострегистрационной фазы клинических исследований, в т. ч. по расширению фармакологического действия уже представленных на рынке ЛП.

Выявлены основные причины высокой значимости IV фазы клинических исследований. Первая причина – это накопление научных знаний: клинические данные о препарате часто являются неполными в конце III фазы исследования в связи с небольшим количеством людей, принимавших участие в исследовании, тщательным отбором пациентов, слишком строгими по сравнению с обычной медицинской практикой протоколами, вероятностью



довольно короткого периода и т.д. Информация, собранная во время фазы III, по определению, ограничена во времени и пространстве. Терапевтические показания и дозы, установленные для небольшой однородной популяции, будут экстраполированы в фазе IV на пациентов, независимо от их социального или патологического положения. Фаза IV дает также возможность изучать лекарственные взаимодействия. Происходит усовершенствование схем дозирования, сроков лечения, изучение взаимодействия с пищей и другими ЛП, оценка эффективности в различных возрастных группах, сбор дополнительных данных, касающихся экономических показателей, изучение отдаленных эффектов (в первую очередь, влияющих на снижение или повышение уровня смертности пациентов, получающих данный препарат). Вторая причина – это экономические цели: содействие продвижению ЛП до потребителя, что обуславливает заинтересованность фармацевтической компании в получении максимально возможной маркетинговой информации о каждом этапе жизненного цикла препарата в среде продвижения медицинской продукции.

Выявленные новые свойства ЛП требуют постоянного наблюдения и его оценки, начиная с первоначального маркетингового плана фармацевтической компании до конца его жизненного цикла. Очевидно, что наиболее полная информация о ЛП может быть собрана и проанализирована в среде его применения, в т. ч. в период пострегистрационной фазы, когда могут обнаружиться новые положительные качества препарата, которые далее потребуют дополнительных клинических испытаний и, возможно, станут, основанием для регистрации новых показаний уже зарегистрированного ЛП [7].

Следовательно, полученные данные в рамках клинического исследования ЛП в период фазы IV могут привести к новым исследованиям, проводимым на фазах II и III, чтобы расширить показания, изменить дозировку и разработать новые лекарственные формы или комбинации. Изучаются новые (не зарегистрированные)

показания для назначения ЛП, методы его применения и клинические эффекты при комбинации с другими ЛС. Следует заметить, что второе направление IV фазы рассматривается как испытание нового препарата на ранних фазах изучения [8].

Обобщение результатов реализации IV фазы на практике показало, что она открыла новую перспективу в оптимизации затрат на разработку ЛП: расширение фармакотерапевтического действия известных лекарственных средств через систематический анализ клинической практики. К примеру, препарат Налбуфин существует на рынке как анальгетик, а также доказана его перспективность в лечении опиатной зависимости, то есть, сейчас препарат в процессе создания нового, инновационного для лечения наркомании средства [9]. Яркими примерами такой стратегии служат препараты Авастин, Гливек и т.д. [10, 11].

К новым рынкам сбыта может привести перепроверка так называемых «старых лекарств» на новых биомишенях. Известно, что в отдельных случаях не последнюю роль играет везение, как это было с препаратом «Виагра», когда на редкость удачные и согласованные действия ученых – разработчиков и клиницистов привели к расширению фармакологического действия невзрачного сердечно-сосудистого препарата, который со второй фазы клинических испытаний был возвращен на испытания на добровольцах в связи с необходимостью значительного повышения терапевтической дозы. Тем не менее, современные исследователи придерживаются тактики реализации глубоко проработанной стратегии с использованием глобальных широкоформатных исследований и биоинформатики для определения связи препарат–заболевание с использованием специальных программ.

Так, в штате Огайо США, на базе Case Western Reserve University в 2017 г. была создана компьютерная программа DrugPredict, которая способна предсказать потенциальный эффект ЛП за счет сопоставления существующих данных об одобренных FDA препаратах, включая механизмы действия, клиническую эффективность и побочные эффекты,

с характером конкретных заболеваний и информацией о возможных вариантах взаимодействия молекулы с белками человека при различных нозологиях. Согласно недавно опубликованным данным, ученые в лабораторных условиях с помощью программы DrugPredict успешно расшифровали полученные результаты о выявленной способности у широко используемого анальгетика Аспирин убивать клетки эпителиального рака яичников [12].

Дальнейший анализ подтвердил, что при продвижении рецептурных препаратов маркетинговыми компаниями выделяют в качестве основной целевой аудитории врачей, для которых главными аргументами являются эффективность и польза ЛП, подтвержденные научными данными. Так, клинические исследования переходят из разряда научных медицинских в маркетинговые, способствующие продвижению ЛП на рынке. На начальных этапах разработки и исследований часто название препарата засекречено или не создано вовсе, в то время как в период пострегистрационных исследований объектом изучения становится ЛП в целом, имеющий характерный образ в глазах пациентов и врачей [13].

По данным научной литературы, в процессе постмаркетинговых исследований реализуются также дополнительные цели, а именно:

- получение научных данных для поддержки маркетинговой стратегии продвижения препарата в области его позиционирования и перепозиционирования, содействия в лонче, оптимизации фармакотерапии и т.д.;
- вовлечение в исследования лиц, принимающих решение, и лидеров общественного мнения;
- получение фармакоэкономических и эпидемиологических данных для обоснования включения ЛП в льготные перечни;
- получение данных для локальных публикаций и презентаций [14].

Обобщение накопленного зарубежного и отечественного опыта дало нам возможность заключить, что снизить стоимость разработки позволяет тщательное

составление и реализация фармацевтическими компаниями программ постмаркетинговых исследований, в ходе которых имеется возможность выявить дополнительные эффекты ЛП. Систематическая перепроверка зарегистрированных ЛП на новые биомешины (профайлинг) может привести к совершенно новым и финансово более значимым рынкам их сбыта. Яркими примерами такой стратегии служат препараты Авастин, Виагра, Гливек, Гемлибра, Текфидера, Ритуксан, Китруда, Эвиста и др. Наряду с выявлением нового действия уже существующих ЛП с известным профилем безопасности, дополнительный медицинский и экономический эффект дает разработка другой лекарственной формы (аэрозоли, терапевтические пластыри и др.) для давно известных действующих веществ (субстанций): Полиоксидоний, Силденафил (пленки, диспергируемые в полости рта), Аэрус и др. Таким образом, среди общепринятых в мировой практике подходов к разработке инновационных ЛС существуют способы снизить стоимость разработки путем «расширения фармакологического действия» (label expansion) уже существующих ЛП с известным профилем безопасности [15].

Такой научно-практический подход имеет ряд преимуществ:

- ЛП уже доказал свою безопасность на рынке;
- технологии производства известны и рынков поставщиков необходимого сырья сформирован;
- дистрибьюторы уже имеют информацию о ЛП;
- информация о ЛП доступна промежуточным потребителям (врачам).

Соответственно, фармацевтической компании остается только:

- 1) провести клинические испытания ЛП по новому фармакологическому действию и доказать его эффективность по всем стандартам;
- 2) внести изменения в инструкцию по применению ЛП;
- 3) организовать на фармацевтическом рынке продвижение и информационную поддержку ЛП по новым показаниям.

## Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования на реальных примерах подтверждена особая значимость для компаний-разработчиков и производителей оригинальных препаратов и дженериков проведения постмаркетинговых исследований в сфере расширения показаний к применению, дизайна и технологии лекарственных форм. Научно-практический подход к оптимизации затрат на разработку и продвижение лекарственных препаратов, основанный на структуризации выявленных резервов повышения экономичности инновационной деятельности российских фармацевтических компаний, позволяет более полно реализовать принципы персонализированной медицины: predictive – personalized – preventive – participatory.

Суммируя вышеизложенное, очевидно, что структура рынка R&D-услуг должна быть более приспособлена к изменяющимся условиям. Производителям нужны новые схемы и технологии работ. Следовательно,

идея создания партнерств на базе инновационных центров с производственными компаниями становится все более актуальной. Таким образом, на этапе разработки нового ЛП на первый план выступают критерии, определяющие направления научных изысканий, прежде всего, с целью обеспечения фармакотерапии на основе принципов персонализированной медицины, что в конечном итоге сможет повысить качество жизни граждан страны.

Анализ и синтез результатов клинических исследований по выявлению новых данных об эффективности и безопасности лекарственного препарата, побочных эффектах, новых показаниях к применению, способах введения, новых комбинациях субстанций, а также о предпочтениях врачей и больных с целью расширения сегмента потребителей будет использован нами при разработке методики комплексной оценки результативности пострегистрационных исследований.

## ИСТОЧНИКИ

1. Entwicklungstrends und probleme des russischen Pharma-Markts in 2016 / Glembotzkaja G.T., Kriwoschejew S.A., Jerjomin S. J., Filatowa I.W., Wenzel N. – Pharmind. – 2017. – № 12. – С. 1622–1629.
2. *Рогова Е.М., Сирик Е.С.* Оценка инновационных проектов в фармацевтической отрасли: подход на основе интеграции реальных опционов и нечетких множеств. – Менеджмент инноваций. – 2014. – № 4. – С. 268–278.
3. *Шилов Г.Н., Хоменко А.И., Евстигнеев В.В.* Основы развития новых лекарственных средств. – Медицинские новости. – 2009. – № 2. – С. 23–28.
4. *Кравченко Д.В., Корзинов О.М.* Есть ли будущее у российских инновационных лекарств? – Ремедиум. – 2008. – № 11. – С. 9–20.
5. Фарм-гиганты планируют использовать блокчейн для снижения стоимости разработки лекарств. – COINFOX. – 09.01.2018. Режим доступа: <http://www.coinfox.ru/novosti/8557-farm-giganty-planiruyut-ispolzovat-blokcheyn-dlya-snizheniya-stoimosti-razrabotki-lekarstv>. (Дата обращения: 25.01.2019)
6. *Сысоев Б., Рудько А.* Супердженерики – новый вектор развития фармацевтики. – Новости GMP. – Осень 2018. – № 3 (17).
7. *Глембоцкая Г.Т., Тихонова Ю.А., Кривошеев С.А., Еремин С.Ю., Кутенкова Е.Л.* Резервы оптимизации деятельности специалистов по регистрации лекарственных средств фармацевтических компаний. – Биофармацевтический журнал. – 2018. – Т. 10. – № 5. – С. 20–27.
8. *Еремин С.Ю., Глембоцкая Г.Т.* Обоснование актуальности выбора на ближайшую перспективу ресурсосберегающей стратегии инновационной активности компаниями-производителями лекарственных препаратов // Сборник материалов XXV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 9–12 апреля 2018. – С. 66–67.
9. *Воронков М.* Мифология инновационных лекарств. – Московские аптеки. – 2007. – № 5. – С. 12–13.
10. FDA одобрило расширение показаний препарата Авастин (Бевацизумаб) / VIDAL. – 05.08.2009. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/novosti/fda-odobrilo-rasshirenie-pokazanij-preparata-avastin-bevatsizumab-411>. (Дата обращения: 24.01.2019)
11. СНМР рекомендует расширение показаний к применению Glivec / Аптека. – 30 марта 2009. – № 13 (684). Режим доступа: <https://www.apteka.ua/article/8239>. (Дата обращения: 25.01.2019)
12. Nagaraj A.B. Using a novel computational drug-repositioning approach (DrugPredict) to rapidly identify potent drug candidates for cancer treatment / Oncogene. – 2017, Oct 2.
13. *Белюсов Д.Ю.* Пострегистрационные клинические исследования. – Качественная клиническая практика. – 2017. – № 1. – С. 20–23.
14. *Шустова Г.* Пострегистрационные клинические исследования. – Ремедиум. – 2005. – № 1–2. – С. 55–58.
15. *Глембоцкая Г.Т., Еремин С.Ю., Саидова М.Н.* Поиск эффективных стратегий оптимизации затрат на разработку инновационных лекарственных препаратов // Материалы республиканской конференции на тему «Актуальные проблемы современной медицины и фармации: взгляд в будущее». – Душанбе, 13 ноября 2018. – С. 102–104.