

Уроки, полученные за 60 лет фармацевтических инноваций: реферат

Bernard Munos, США

Данный реферат основан на публикации Bernard Munos в журнале Nature Reviews Drug Discovery 8, 959-968 (December 2009) | doi:10.1038/nrd2961

На сегодняшний день, существует не более 4300 компаний, которые занимаются инновациями в сфере лекарств (новых молекулярных единиц [НМЕ] или новых биопрепаратов — далее по тексту сокращение НМЕ используется для обоих типов лекарств) [3]. Средний ежегодный выпуск НМЕ фармкомпаний постоянен и является таковым уже 60 лет.

Из 1222 НМЕ, одобренных FDA с 1950 по 2008 гг., 1103 являются малыми молекулами и 119 — биопрепаратами (все терапевтические белки).

Фармацевтическая отрасль сегодня производит примерно столько же НМЕ, как 60 лет назад, что обладает важными последствиями. Если ничто из того, что фармкомпаний делали за последние 60 лет, не привело к увеличению их среднего ежегодного выпуска НМЕ, вряд ли существует достаточно высокая вероятность того, что устоявшиеся стратегии изменят это положение сегодня. Этот факт показывает, что выпуск НМЕ не испытывает давления в данный момент, а лишь отражает инновационную мощь текущей модели R&D. Так как интегрированная корпоративная лаборатория является одной из новых характеристик, присущих компаниям в течение 60-летнего периода, возможно, что постоянный выпуск НМЕ является неизменным элементом этой модели. Если это так, то попытки фармотрасли внедрить новые подходы к инновациям, такие как открытые инновации [13], особенно важны.

Существуют серьёзные отличия в способности различных компаний продвигать инновации. Тот факт, что компании, которые возложили большие надежды на слияния и поглощения, склонны отставать от тех, которые не делали этого, говорит о том, что слияния и поглощения не являются эффективными в плане продвижения инновационной культуры или выходом из дефицита инноваций.

Если выпуск НМЕ фармкомпаний является постоянным, то единственным способом для повыше-

ния выпуска фармотрасли в целом становится увеличение количества компаний, что противоречит деятельности по слияниям и поглощениям, активизировавшейся в течение последних 12 лет. С увеличением их количества, ожидаемый выпуск НМЕ увеличивается более чем пропорционально. Одним из возможных объяснений наблюдаемого является следующее: большее количество компаний ускоряет поглощение знаний, создавая то, что экономисты называют избытком — выгодой для всей фармотрасли, позволяющей компаниям быть более продуктивными. Этот нюанс влечёт за собой важные последствия при создании новых моделей R&D.

Стоимость НМЕ

Затраты на каждую НМЕ повышались в течение десятилетий. Согласно данным Ассоциации фармацевтических исследований и производителей Америки (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA), членами которой, в основном, являются крупные фармкомпании, затраты на R&D росли с ежегодным совокупным темпом в 12,3 % с 1970 г. Несмотря на то, что общий выпуск НМЕ вследствие этого сократился, отрасль производит их более эффективно, так как смогла ответить на повышение затрат на каждую НМЕ соизмерным повышением затрат на R&D. Другими словами, фармотрасль лучше справляется со своей деятельностью, чем ранее, в основном, со сбором данных для соответствия требованиям FDA. Однако эта повышенная эффективность не трансформировалась в стабильное увеличение числа открытий новых лекарств.

DiMasi оценил, что средние затраты на НМЕ в США составили 802 млн. долларов в 2000 г. для малых молекул и 1,318 млрд. долларов в 2005 г. для биопрепаратов [6]. Эти средние вычисления, однако, не исключают затраты после получения разрешения

для исследований IV фазы, которые может потребовать FDA; они также упускают затраты на получение регуляторных разрешений на рынках вне США и подачи заявок на дополнительную маркировку для новых назначений. Наиболее важным является то, что согласно описанному, вероятность успешного появления новой молекулы после клинических испытаний составляет 21,5 %, в то время, как последние данные отрасли говорят о том, что эта цифра составляет лишь 11,5 %. Когда подсчёты *DiMasi* были скорректированы для этих элементов так же, как и для инфляции, а также других увеличившихся затрат (например, в связи с более строгими регуляторными требованиями), затраты на каждую НМЕ увеличиваются значительно. Эти средние подсчёты также скрывают потенциально большие отличия между компаниями. Например, между 2000 и 2008 гг., фирма Pfizer потратила (в целом) 60 млрд. долларов на R&D и получила разрешения на 9 НМЕ. В противоположность, фирма Progenies, которая получила разрешение от FDA на Methylnaltrexone bromide (Relistor) в 2008 г., потратила 400 млн. долларов на R&D за тот же период — соответственно, затраты на одну НМЕ значительно ниже, чем у Pfizer.

Подсчёт затрат на НМЕ сложен из-за того, что средства, потраченные на R&D, возвращаются в виде прибыли лишь через несколько лет. Затраты на R&D должны, следовательно, амортизироваться в течение этого периода. Однако, продолжительность этого периода неясна и, вероятно, меняется со временем, так как наука и регуляторная среда изменили исследования лекарств. На практике, среди экспертов практически нет согласия по поводу того, как капитализировать и амортизировать R&D лекарств. Опубликованные исследования использовали периоды, варьирующиеся от 4 до 12 лет.

Однако, полученные данные о том, что фарм-компании производят НМЕ с постоянным темпом, делают возможной разработку простых расчётов затрат на НМЕ на уровне компании, разделяя ежегодные R&D затраты компании на темп её производства НМЕ. На 2008 г. только у 27 % компаний затраты на НМЕ ниже 1 млрд. долларов. Масштабы этих цифр беспокоят и призывают к дальнейшим исследованиям для полного понимания последствий.

Ограничивает ли инновации регуляторная среда?

Рост затрат R&D необходим для компенсации инфляции, а повышение бремени регуляторной среды (как и другие факторы) может влиять на повышение

затрат — таких как частота неудач. Поскольку инфляция составляла 3,7 % с 1950 г. и ежегодный рост затрат R&D равнялся 12,3 %, можно сделать вывод, что регуляторные и другие затраты росли с ежегодным темпом в 8,3 %, который удваивается каждые 8,5 лет. Повышение часто приписывалось увеличению осторожности регуляторных властей после громких отзывов таких лекарств, как рофекоксиб (Виокс, Merck), церивастатин (Байкол, Bayer), тротиглитазон (Резулин, Warner-Lambert) и цизаприд (Пропульсид, Janssen Pharmaceutica).

Имеющиеся свидетельства влияния регуляторной среды на инновации полны нюансов. Интересный факт — исследование Национальной инженерной академией США (National Academy of Engineering) фармацевтической отрасли в 1983 г. уже отмечало усиливающееся регуляторное бремя и озвучивало обеспокоенность в том, что более высокие (в результате) затраты на инновации в США подрывают конкурентоспособность американской фармотрасли, и ставят её в невыгодное положение по сравнению с европейскими и японскими конкурентами [11]. На самом деле, случилось обратное — с момента публикации отчёта, американские фармкомпании опередили своих международных конкурентов в производительности и стали доминирующей силой в фармотрасли.

Вероятная причина такого парадокса может быть найдена в другом исследовании, опубликованном примерно в то же время [8]. Оно показывает, что страны с более требовательным регуляторным аппаратом, такие как США и Великобритания, создали более инновационную и конкурентную фармацевтическую отрасль. Это связано с тем, что существующие регуляторные требования заставляют компании быть более избирательными в новых потенциальных лекарственных веществах, которые они намереваются вывести на рынок. И наоборот, страны с более либеральными системами склонны производить лекарства, которые могут быть успешны на внутреннем рынке, но в целом недостаточно инновационны для получения широкого одобрения и рыночного признания в других странах. Это соответствует публикациям, показывающим, что, делая исследования более рискованными, строгие регуляторные требования (на самом деле!) стимулируют инвестиции в R&D и продвигают создание отрасли — интенсивной, инновационной, ведомой несколькими компаниями и прибыльной.

В то же время, доля НМЕ, которые приписываются мелким биотехнологическим и фармацевтическим компаниям почти утроилась, с 23 до почти 70 %.

С 2004 г. мелкие компании постоянно соответствовали или превышали в производительности своих более крупных конкурентов. Ожидаемая доля НМЕ, в целом, не отклонялась от этих тенденций до 2004 г., когда соотношение стабилизировалось на уровне, примерно, 50 % на каждого.

Повышение количества выпуска НМЕ для малых компаний связано с двумя факторами. Первый заключается в количестве мелких компаний, которые производили НМЕ, оно практически удвоилось (с 78 до 145) в течение 1980–1990-х гг. Это стало возможным, в связи с ростом венчурного капитала, профинансировавшего большую часть «биотехнологического бума». Во-вторых, средний ежегодный выпуск НМЕ мелкими компаниями повысился с 0,04 до 0,12 с 1995 г. в связи с появлением новых более продуктивных компаний. И наоборот, спад в выпуске среди крупных компаний был вызван уменьшением количества таких фирм почти на 50 % в течение последних 20 лет.

Сейчас слишком рано судить, являются ли тенденции последних 10 лет артефактами или свидетельством более фундаментальных трансформаций динамики инноваций в сфере лекарств, которые превалировали с 1950 г. Среди гипотез, которые могут пояснить эти тенденции, бытуют такие, как:

1. выпуск НМЕ мелких компаний увеличился вместе, т.к. они стали более вовлечёнными в инновационные сети;
2. крупные компании проводят более детальные исследования в фундаментальной науке, что увеличивает временную шкалу исследований и регуляторных вопросов;
3. усиленное беспокойство регуляторных властей о безопасности по-разному влияет на мелкие и крупные компании, вероятно, из-за того, что значительное количество мелких фирм разрабатывают лекарства-сироты (орфанные) и/или лекарства, которые очень вероятно получают приоритет при рассмотрении в FDA, в связи с неудовлетворёнными медицинскими потребностями.

Как сообщает отчёт Burrill & Company [3], 4300 биотехнологических компаний тратят 28 млрд. долларов ежегодно на R&D (35,9 %), по сравнению с 50 млрд. долларов (64,1 %), которые тратят крупные фармкомпании [12]. В силу своего количества, мелкие фирмы в совокупности могут исследовать значительно больше направлений и сфер, которые избегают их более крупные и консервативные конкуренты. Однако только небольшая часть этих мелких компаний получит разрешение FDA. По отдельности,

они являются значительно менее надёжным источником НМЕ, чем крупные компании, но все вместе они производят «больше за меньшие деньги». В этом странном уравнении лежит, возможно, один потенциальный подход для возрождения модели фармацевтических R&D. Инновационный кризис фармацевтической отрасли появляется в середине новой «золотой эры» научных открытий. Если бы крупные компании могли организовать инновационные сети для использования научного разнообразия биотехнологических компаний и академических учреждений, да ещё и совместить их со своим опытом в разработках, они могли бы остановить силы, подрывающие свою исследовательскую модель. Сказанное означает, что крупные фармкомпании могли бы снизить свои затраты на R&D и повысить свой выпуск НМЕ.

Хороша ли консолидация для инноваций?

Активность в слияниях и поглощениях часто рассматривается, как стратегия по решению проблем с уменьшающимся продуктопроводом. Для крупных фармкомпаний, слияния и поглощения не создают и не разрушают стоимости. На самом деле, влияние слияний и поглощений на R&D в фармацевтической отрасли можно проиллюстрировать выражением «1+1=1». Это соответствует недавнему анализу [7].

На данный момент, свидетельства говорят о том, что слияния и поглощения могут помочь мелким компаниям, но не являются эффективным способом для увеличения выпуска НМЕ для крупных компаний.

Что же дальше?

Масштабные «обвалы патентов». Не только открытие НМЕ труднодостижимо, но и их перспективы продаж клонятся к нулю, ещё больше снижая вероятность получения возврата от инвестиций в R&D. Вероятность того, что НМЕ достигнет статуса блокбастера (максимальные продажи превышают 1 млрд. долларов), составляет 21 % — уровень успеха, который не менялся уже 20 лет, несмотря на значительные инвестиции в улучшение шансов на успех. Столь низкая вероятность наблюдается даже, несмотря на то, что крупные компании и венчурные капиталисты редко начинают разработку молекулы, если у неё нет потенциала блокбастера, поддерживаемого уверенными прогнозами и рассмотрением опытных руководящих лиц.

Ещё больше волнует тот факт, что все обсуждаемые данные говорят, что самые «священные»

компетенции фармотрасли — это потребительская осведомлённость, знания по заболеваниям и годы опыта — как оказывается, не очень помогают в предсказывании успеха [10]. Это заставляет фармотрасль двигаться без надёжной «карты дорог», что является трудностью, которую она делит с другими работающими с блокбастерами бизнесами, такими, как кинематограф либо поиск нефти и газа. Это соображение имеет важные последствия для всего управления инновациями.

Сейчас возможно совместить знания об инновациях в сфере лекарств и продажи новых продуктов с окончанием срока действия патентов с целью смоделировать путь выживания для компаний при крупных потерях прибыли, вызванных истечением сроков действия патентов по ключевым лекарствам-блокбастерам — явлением, также называемым «обвал патентов». Продолжение существования с текущей бизнес-моделью может привести к снижению продаж на 5–10 %, а чистой прибыли — на 20–30 % в течение 2012–2015 гг. Теоретически, продажи должны восстановиться до своего пикового значения в 2011 г., но чистая прибыль будет оставаться ниже на 15 %, которая, наверное, не удовлетворит акционеров.

Выбор курса. Если производительность текущей бизнес-модели не может удовлетворить акционеров, слияния и поглощения не становятся решением проблемы. Более того, улучшения процесса и меры по сокращению затрат, которые обычно применяются, существенно не меняют положение вещей. Вероятно, фармотрасли необходимо внедрить более радикальные изменения и воспользоваться возможностью изменить модель.

Можно выделить 4 пункта для обсуждения таких изменений:

1. фармотрасли необходимо изменить динамику инноваций для выхода за границы постоянного выпуска НМЕ. Это задание внушает страх, так как ничто из того, что фармотрасль делала за последние 60 лет, значительно не повлияло на средний выпуск, придётся идти на риск и отклониться от «зоны комфорта» для перестройки модели R&D. Если эту проблему не решить, то ничего не выйдет;
2. существуют радикальные и успешные эксперименты, которые могут быть использованы как основа или для вдохновения (например, партнёрства государственного и частного секторов, open-source R&D [открытые R&D], инновационные сети, полностью интегрированные фармацевтические сети [FIPNet], консорциумы и различные комбинации этих и других инициатив). Эти попытки нацелены на использование «глобального мышления» для достижения наилучшей науки и инновационных идей, где бы они ни были. Такая открытая архитектура R&D обладает ключевыми преимуществами: она повышает конкуренцию, снижает затраты и повышает подвижность, упрощая процесс инициализации и окончания проектов. Что наиболее важно, такой подход делает управление «прорывными инновациями» более лёгким, перемещая его вне корпоративных стен, где такие инновации могут свободно и активно развиваться;
3. во многих организациях, краткосрочные приоритеты подстёгивают небольшие инновации, которые предоставляют более надёжные возвраты от инвестиций за счёт крупных перемен. Таким образом, организации, которые зависят от «прорывных открытий» нуждаются в специальной, отдельной и защищённой сфере, единственной целью которой является «прорывная инновация». В прошлом, такие возможности предоставлялись независимыми лабораториями, такими, как Pharmaceutical Research Institute (компания Bristol-Myers Squibb) либо Merck Research Labs. Однако эти подразделения никогда не были в достаточной мере способны освободить себя от попыток корпорации повысить количество блокбастеров, заставляя учёных больше реагировать на рыночные требования. Результатом, как правило, являлся больший упор на имитирующие исследования, меньшее количество «прорывов» и лекарств, которые в 80 % случаев не попадают под категорию блокбастеров;
4. фармацевтическая отрасль должна переосмыслить культуру функционирования. Успех фармацевтической отрасли зависит от случайного появления нескольких продуктов, т. н. «чёрных лебедей» [14];
5. обычные процессы, которые являются стандартными практиками в большинстве фармкомпаний, создают маленькую стоимость в фармотрасли, ведомой блокбастерами [5]. Они включают разработку прогнозов продаж новой продукции, которые в 80 % случаев не являются точными. Другим примером является управление портфолио, которое было принято фармотраслью, как инструмент управления рисками, но не смогло защитить

её от «обвала патентов». В течение последних нескольких десятилетий была предпринята методологическая попытка привести любой аспект лекарственного бизнеса к усовершенствованному процессу с целью снизить расходы и увеличить предсказуемость. Такой подход вызвал фальшивое ощущение контроля над всеми аспектами фармацевтического предприятия, включая инновации. Жан-Пьер Гарнье формулирует это следующим образом: «Лидеры главных корпораций, включая фармацевтические, неправильно полагали, что R&D масштабируются, могут быть индустриализованы и управляемы детальными измерениями и автоматизацией. Итоговый результат: потеря личной ответственности, прозрачности и страсти учёных к открытиям и разработкам» [15].

Основные выводы

За последние 60 лет фармацевтическая отрасль дала миру более 1220 новых лекарств, которые сыграли важную роль в улучшении общественного здоровья и увеличении продолжительности жизни на 2 месяца за каждый год [2]. Однако, модель R&D, которая питала этот успех, показывает признаки усталости:

- затраты стремительно увеличиваются;
- «прорывные инновации» идут на спад;

- конкуренция очень интенсивная;
- рост продаж уменьшается.

Этот набор симптомов часто был предвестником крупных провалов в других отраслях [1, 9]. Опыт этих отраслей показывает, что последние могут выдержать такие перевороты, когда «кто-то» находит путь для перестройки бизнес-модели, но этот «кто-то» редко был из среды уже существующих кандидатов [4].

Могли бы фармацевтические продукты быть другими? Исследования лекарств сегодня являются источником многих интересных экспериментов, у которых есть потенциал для вдыхания жизни в модель R&D. Большинство из них происходят в областях, которые традиционно занимали крупные компании (такие, как хронические заболевания и биозащита), что соответствует прогнозам Clayton Christensen [4]. Несмотря на эти факты, крупные фармкомпании также спонсировали некоторые высокоинновационные концепции. Однако, хотя такие эксперименты продолжаются, фармотрасль «зажата, как в клещах», между выпуском НМЕ, который, по существу, линейный по своей природе, и наиболее вероятно, таким и останется, и затратами на производство НМЕ, которые растут экспоненциально. В определённый момент, ситуация станет неприемлемой, что может соблазнить инвесторов на внедрение общих изменений в фармотрасль, если последняя не опередит их своими радикальными инициативами.

Литература

1. Anthony S. D. Can you spot the early warnings? Strategy & Innovation 3, no. 2 (March/April 2005).
2. Arias E. United States Life Tables, 2004. National Center for Health Statistics website (2004).
3. Burrill & Company. Biotech 2008: a 20/20 vision to 2020. Available from the BayBio website (2008).
4. Christensen C. Seeing What's Next: Using Theories of Innovation to Predict Industry Change (Harvard Business School Press, Boston, Massachusetts, 2004).
5. De Vany A. Hollywood Economics: How Extreme Uncertainty Shapes the Film Industry (Routledge, London, 2003).
6. DiMasi J. A., Grabowski H. G. The cost of biopharmaceutical R&D. Manage. Decis. Econ. 28, 469–479 (2007).
7. Grabowski H. G. & Kyle M. in The Economics of Corporate Governance and Mergers (eds Gugler K. & Yurtoglu B.) 262–287 (Edward Elgar, Cheltenham, 2008).
8. Grabowski H. G., Vernon J. M. & Thomas L. G. Estimating the effects of regulation on international innovation. J. Law Econ. 21, 133–163 (1978).
9. Hartung A. Create Marketplace Disruption (FT Press, Upper Saddle River, 2008).
10. Jack A. An acute talent for innovation. Financial Times (2 Feb 2009).
11. National Academy of Engineering. The Competitive Status of the U. S. Pharmaceutical Industry (National Academies Press, Washington, 1983).
12. PhRMA. Pharmaceutical Industry Profile 2009. PhRMA website (2009).
13. Stoeffels P. Collaborative innovation for the post-crisis world. Boston Globe (2 Feb 2009).
14. Taleb N. The Black Swan: The Impact of the Highly Improbable (Random House, London, 2007).
15. Wiggins S. N. The Cost of Developing a New Drug (Pharmaceutical Manufacturers Association, Washington, 1987).