

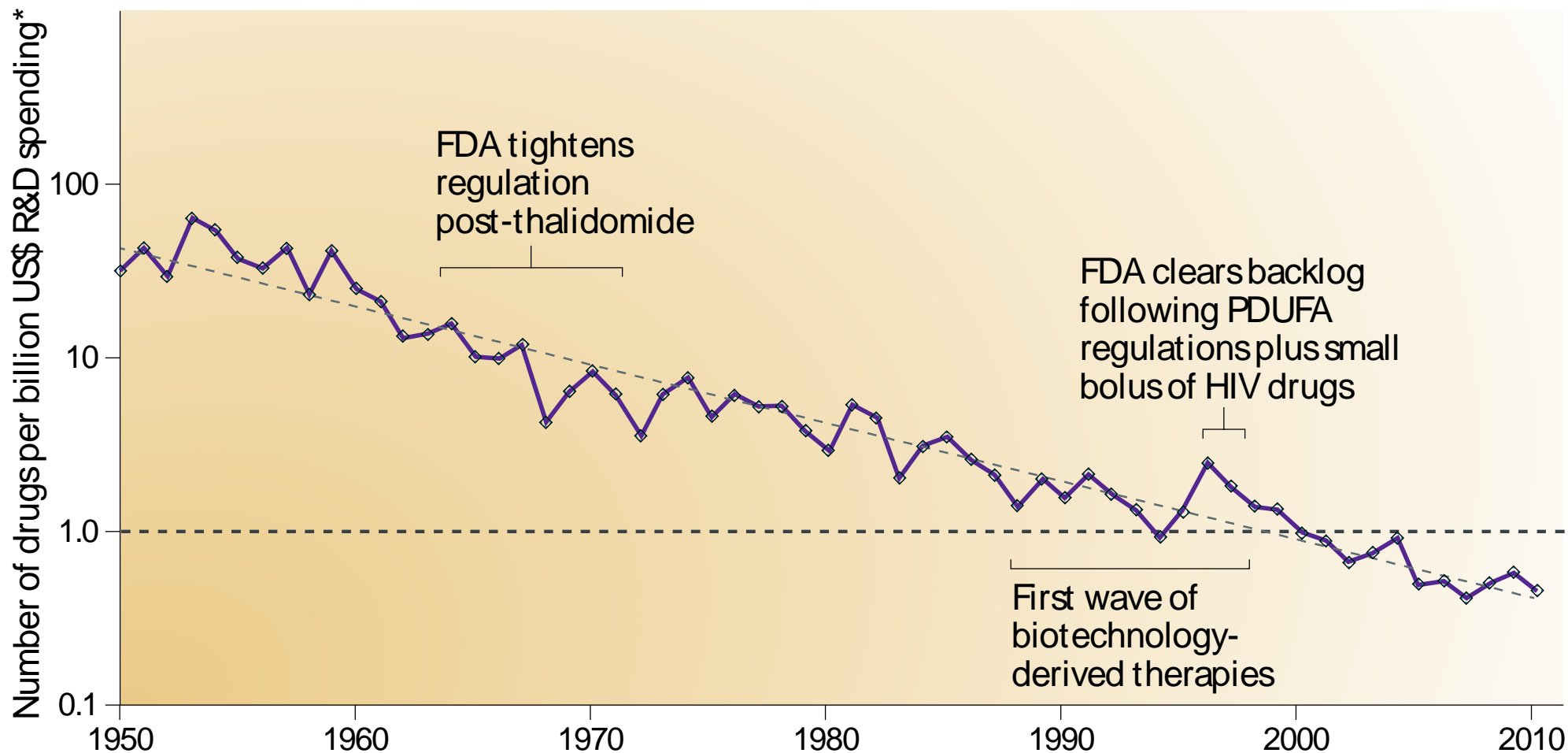
**Стратегии повышения эффективности
инвестиций в разработку инновационных
лекарственных средств
на этапах НИР и НИОКР**
или перегнать, не догоняя

А.Ю. Беспалов

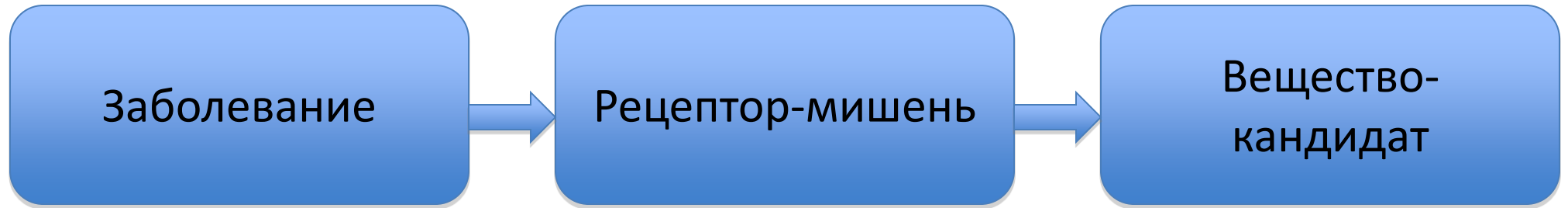
ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России

*IV Всероссийская конференция «Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных
средств и клинических испытаний медицинских изделий», Санкт-Петербург 2-3 июня 2016 г*

Эффективность инвестирования в разработку новых ЛС снижается

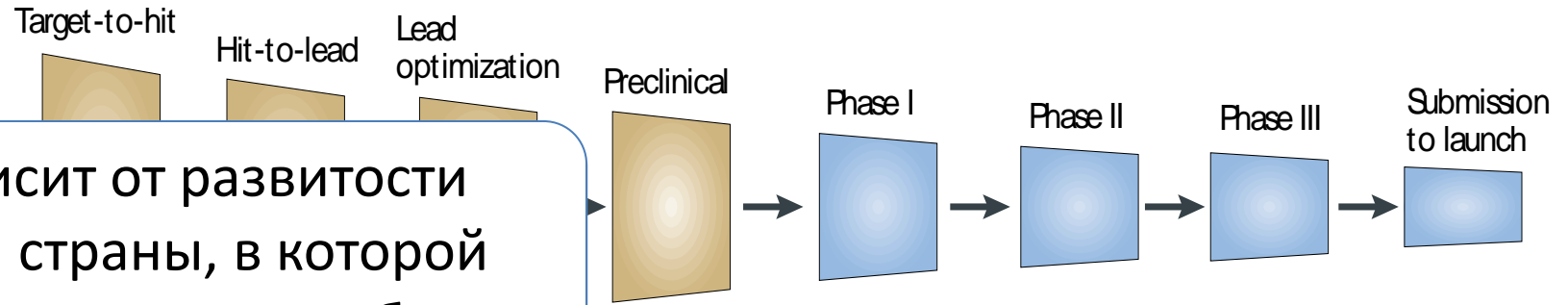


Традиционный рациональный подход



- Минусы:
 - Необходимы опыт и технологии по созданию высокоселективных и безопасных молекул со *свойствами лекарственных средств*
 - Высокая ресурсоемкость

Традиционный рациональный подход



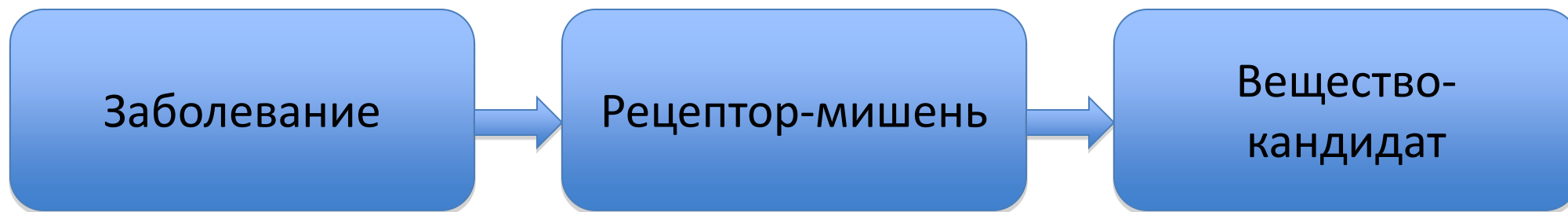
Мало зависит от развитости экономики страны, в которой находится компания- разработчик

| | | | | | | | | |
|-----------------------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| p(TS) | 80% | | 85% | 69% | 54% | 34% | 70% | 91% |
| WIP needed for 1 launch | 24.3 | 19.4 | 14.6 | 12.4 | 8.6 | 4.6 | 16 | 11 |
| Cost per WIP per Phase | \$1 | \$2.5 | \$10 | \$5 | \$5 | \$40 | \$50 | \$40 |
| Cycle time (years) | 10 | 15 | 21 | 10 | 15 | 2.5 | 2.5 | 15 |
| Cost per launch (cost of product) | \$24 | \$194 | \$146 | \$62 | \$128 | \$185 | \$235 | \$44 |
| % Total cost | | | | 7% | 15% | 21% | 27% | 5% |
| Cost of candidate | | | | \$150 | \$273 | \$319 | \$314 | \$48 |

Стоимость разработки одного вещества до состояния готовности ко 2-й фазе КИ: около 70 млн долларов США

Discovery Development

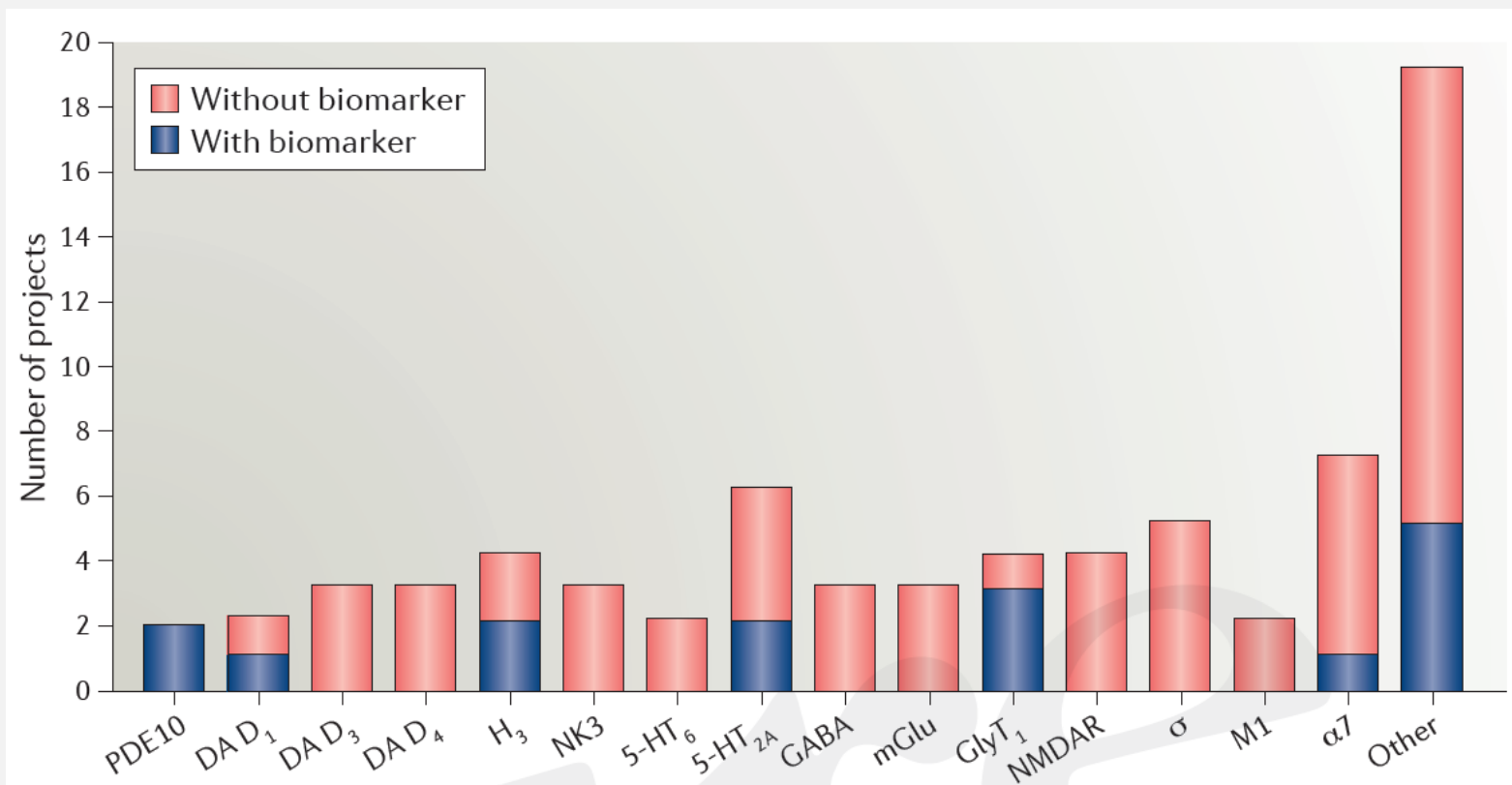
Традиционный рациональный подход



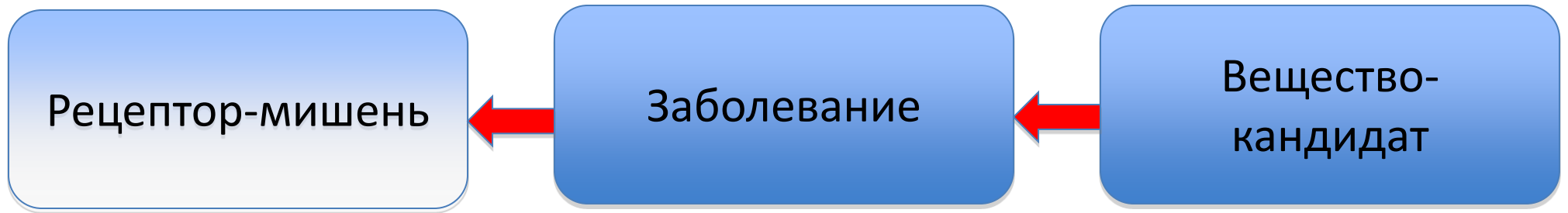
- Минусы:
 - Необходимы опыт и технологии по созданию высокоселективных и безопасных молекул со *свойствами лекарственных средств*
 - Высокая ресурсоемкость
- Плюсы:
 - Техническая вероятность достижения цели около 35%
 - Совершенные и эффективные технологии

Традиционный рациональный подход: Почему не работает?

**Пример: использование биомаркеров при разработке
новых средств лечения шизофрении, 1994-2014**



Традиционное репозиционирование



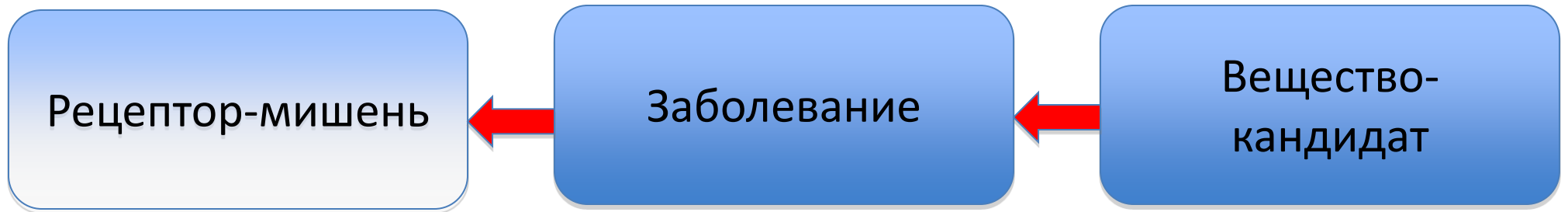
- Минусы:
 - Ограничения в защите интеллектуальной собственности
 - Необходим опыт клинического применения вещества-кандидата с целью выявления нового показания к применению

Новые* средства терапии рассеянного склероза (2006-2016)

| Средство | Год | Исходные показания |
|----------------|------|--|
| Натализумаб | 2006 | Рассеянный склероз и болезнь Крона |
| Алемтузумаб | 2014 | Ревматоидный артрит и неходжкинская лимфома |
| Финголимод | 2010 | Отторжение трансплантата |
| Диметилфумерат | 2013 | Псориаз и ревматоидный артрит |
| Даклизумаб | 2016 | Отторжение трансплантата |
| Окрелизумаб | 2016 | Ревматоидный артрит и гематологическая онкология |
| Лакинимод | 2016 | Рассеянный склероз |
| Терифлуномид | 2012 | Активный метаболит лефлуномида, применяемого для лечения ревматоидного артрита |

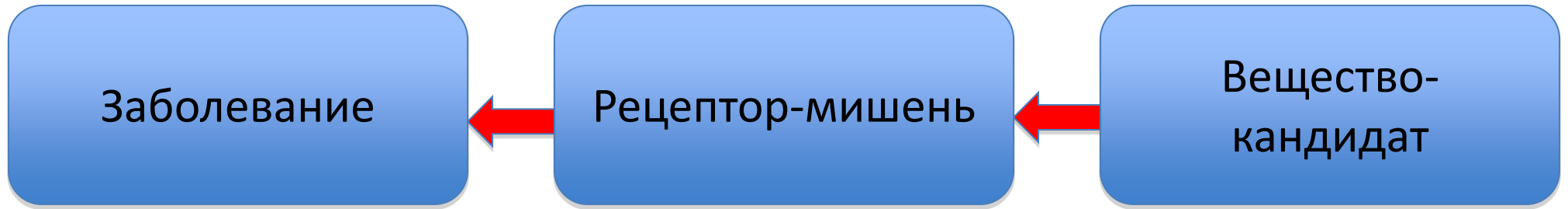
* Только средства с новым механизмом действия

Традиционное репозиционирование



- Минусы:
 - Ограничения в защите интеллектуальной собственности
 - Необходим опыт клинического применения вещества-кандидата с целью выявления нового показания к применению
- Плюсы:
 - Сокращаются расходы и время за счет ДИ и 1-й фазы КИ
 - Никаких сюрпризов – безопасные средства со знакомой кинетикой!

Гибридная стратегия – рациональное репозиционирование



- Плюсы:
 - Сокращаются расходы и время за счет ДИ и 1-й фазы КИ
 - Никаких сюрпризов – безопасные средства со знакомой кинетикой!
 - Возможность защиты интеллектуальной собственности

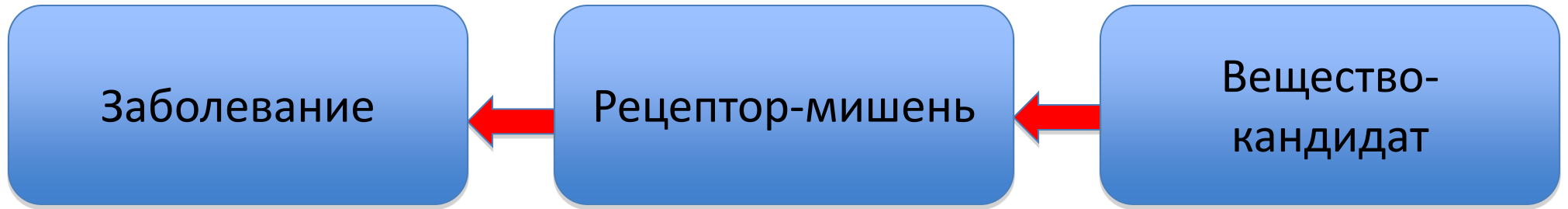
Основа рационального репозиционирования: Вещества-«отказники»

Пример: экспериментальные средства лечения шизофрении, 1994-2014

| Drug Name | Originator Company | Target-based Actions |
|---|--|---|
| Roxindole (EMD-49980) | Merck KGaA | 5-HT 1a receptor agonist; Dopamine receptor agonist; Prolactin antagonist |
| Belaperidone (LU-111995) | Knoll | 5-HT 2 receptor antagonist; Dopamine D4 receptor antagonist |
| Fananserin (RP-62203) | Rhone-Poulenc Rorer | 5-HT 2 receptor antagonist; Dopamine D4 receptor antagonist |
| Eplivanserin (SR-46349, Ciltyri, Sliwens) | Sanofi-Synthelabo | 5-HT 2a receptor antagonist |
| Pimavanserin (ACP-103; BVF-036) | Acadia Pharmaceuticals | 5-HT 2a receptor antagonist |
| Volinanserin (M-100907) | Aventis Pharmaceuticals | 5-HT 2a receptor antagonist |
| CYR-101 (MT-210) | Cyrenaic Pharmaceuticals / Mitsubishi Chemical | 5-HT 2a receptor antagonist; Opioid receptor sigma antagonist 2 |
| Vabicaserin (PF-5208769, SCA-136) | Pfizer / Wyeth | 5-HT 2c receptor agonist |
| AVN-211 (CD-008-0173) | Avineuro Pharmaceuticals | 5-HT 6 receptor antagonist |
| SGS-518 (LY-483518) | Lundbeck / Saegis | 5-HT 6 receptor antagonist |
| CX-516 (SPD-420, Org-24292, Ampalex) | Cortex Pharmaceuticals | AMPA receptor modulator |
| Bretazenil (Ro-16-6028) | Roche | Benzodiazepine receptor agonist |
| MK-8998 | Merck & Co | Calcium T channel modulator |
| Drinabant (AVE-1625) | Sanofi-Aventis | Cannabinoid CB1 receptor antagonist |
| Dihydroxidine (DAR-0100) | BioValve Technologies | Dopamine D1 receptor agonist |
| Ecopipam (PSYRX-101; Sch-39166) | Psyadon Pharmaceuticals | Dopamine D1/D5 receptor antagonist |
| ABT-925 (A-437203, BSF-201640) | Abbott | Dopamine D3 receptor antagonist |
| PNU-170413 | Pharmacia | Dopamine D3 receptor antagonist |
| S-33138 | Servier | Dopamine D3 receptor antagonist |
| L-745870 | Merck & Co | Dopamine D4 receptor antagonist |
| Lu-35138 | H Lundbeck A/S | Dopamine D4 receptor antagonist |
| Sonepiprazole (PNU-101387) | Pharmacia & Upjohn Inc | Dopamine D4 receptor antagonist |
| Erteberel (LY-500307, SERBA-1) | Eli Lilly & Co | Estrogen receptor beta agonist |
| MK-0777 (L-830982) | Merck & Co | GABA A alpha-2 / 3 subunit stimulator |
| Adiplon (NG-2-73) | Neurogen Corp | GABA A alpha-3 subunit stimulator |
| AMG-747 | Amgen | Glycine transporter-1 inhibitor |
| Bitopertin (RG-1678) | Roche | Glycine transporter-1 inhibitor |
| Org-25935 (SCH-900435) | Merck & Co | Glycine transporter-1 inhibitor |
| PF-3463275 | Pfizer | Glycine transporter-1 inhibitor |
| ABT-288 | Abbott Laboratories | Histamine H3 receptor antagonist |
| GSK-239512 | GlaxoSmithKline | Histamine H3 receptor antagonist |

| Drug Name | Originator Company | Target-based Actions |
|--------------------------------------|--|--|
| MK-0249 | Merck & Co | Histamine H3 receptor antagonist |
| Pitolisant (BF-2649) | Ferrer Internacional / BioProjet | Histamine H3 receptor antagonist |
| ADX-71149 (JNJ-40411813) | Addex Therapeutics / Janssen Pharmaceuticals | Metabotropic glutamate receptor 2 modulator |
| AZD-8529 | AstraZeneca | Metabotropic glutamate receptor 2 modulator |
| Pomaglumetad (LY-2140023, LY-404039) | Eli Lilly | Metabotropic glutamate receptor 2/3 agonist |
| ACP-104 | ACADIA Pharmaceuticals Inc | Muscarinic M1 receptor agonist |
| Xanomeline (LY-246708) | Novo Nordisk / Eli Lilly | Muscarinic M1 receptor agonist; Muscarinic M4 receptor agonist |
| MK-0557 (L-753721) | Merck & Co | Neuropeptide Y5 receptor antagonist |
| TC-2216 | Targacept | Nicotinic receptor alpha 4 beta 2 subunit partial agonist |
| AQW-051 | Novartis AG | Nicotinic receptor alpha 7 agonist |
| AZD-0328 | AstraZeneca | Nicotinic receptor alpha 7 agonist |
| EVP-6124 (MT-4666) | EnVivo / Mitsubishi Tanabe | Nicotinic receptor alpha 7 agonist |
| GTS-21 | CoMentis | Nicotinic receptor alpha 7 agonist |
| PH-399733 | Pfizer | Nicotinic receptor alpha 7 agonist |
| SSR-180711 | Sanofi-Synthelabo | Nicotinic receptor alpha 7 agonist |
| TC-5619 | Targacept | Nicotinic receptor alpha 7 agonist |
| AZD-2624 | AstraZeneca | NK3 receptor antagonist |
| Osanetant (SR-142801) | Sanofi-Synthelabo | NK3 receptor antagonist |
| Talnetant (SB-223412) | GlaxoSmithKline | NK3 receptor antagonist |
| Neboglamine (nebostinel, CR-2249) | Rottapharm | NMDA receptor modulator |
| Eliprodil (SL 82.0715) | Synthelabo | NR2B NMDA receptor antagonist |
| MK-5757 | Merck & Co | ORL1 |
| BI-409306 | Boehringer Ingelheim | PDE 9 inhibitor |
| OMS-824 | Omeros | PDE 10 inhibitor |
| PF-2545920 (MP-10) | Pfizer | PDE 10 inhibitor |
| E-5842 | Laboratorios Dr Esteve | Sigma opioid receptor modulator |
| NE-100 | Taisho Pharmaceutical | Sigma opioid receptor modulator |
| Panamesine (EMD-57445) | Merck KGaA | Sigma opioid receptor modulator |
| Rimcazole (BW234U) | Wellcome Research Labs | Sigma opioid receptor modulator |
| SR-31742 | Sanofi-Synthelabo | Sigma opioid receptor modulator |

Гибридная модель – рациональное репозиционирование



- Плюсы:
 - Сокращаются расходы и время за счет ДИ и 1-й фазы КИ
 - Никаких сюрпризов – безопасные средства со знакомой кинетикой!
 - Возможность защиты интеллектуальной собственности
- Минусы:
 - Необходим доступ к коммерческим базам данных
 - Опытная команда аналитиков

Этапы реализации стратегии рационального репозиционирования

- Поиск вещества-кандидата
 - пример: базы данных Thomson-Reuters

Этапы реализации стратегии рационального репозиционирования

- Поиск вещества-кандидата
 - пример: базы данных Thomson-Reuters
- Анализ свойств вещества-кандидата
 - лингвистический анализ литературы (Elsevier, Linguamatics)
 - контроль качества информации

Этапы реализации стратегии рационального репозиционирования

- Поиск вещества-кандидата
 - пример: базы данных Thomson-Reuters
- Анализ свойств вещества-кандидата
 - лингвистический анализ литературы (Elsevier, Linguamatics)
 - контроль качества информации
- **Защита интеллектуальной собственности**
 - пример: дейтерированные производные
 - пример: государственная защита эксклюзивных прав на рынок



Правило эксклюзивности «8+2»

Защита данных

Защита рынка



**Разрешение на
производство
оригинального
препарата**

**Заявка от
производителя
препарата-
дженерика**

Этапы реализации стратегии рационального репозиционирования

- Поиск вещества-кандидата
 - пример: базы данных Thomson-Reuters
- Анализ свойств вещества-кандидата
 - лингвистический анализ литературы (Elsevier, Linguamatics)
 - контроль качества информации
- Защита интеллектуальной собственности
 - пример: дейтерированные производные
 - пример: государственная защита эксклюзивных прав на рынок
- Поиск партнера
 - пример: программы поддержки инновационной деятельности

Пример государственной поддержки репозиционирования ЛС



- В составе Национальных Институтов Здоровья
- Более 3500 веществ
 - Из них около 2500 используются в клинике
- Основной акцент на модели традиционного репозиционирования
- Собственная поисковая система
- Программы партнерства с компаниями и университетскими / академическими исследовательскими учреждениями

Модель рационального репозиционирования лекарственных средств

- Наиболее перспективная стратегия, если:
 - отсутствует отработанная технологическая цепочка по созданию высокоселективных и безопасных молекул со свойствами ЛС
 - необходим положительный результат как в масштабе одной организации, так и для отрасли в целом
 - финансовые возможности ограничены
- Огромный ресурс инновационных средств, способный повысить конкурентоспособность отечественной фармацевтической отрасли