



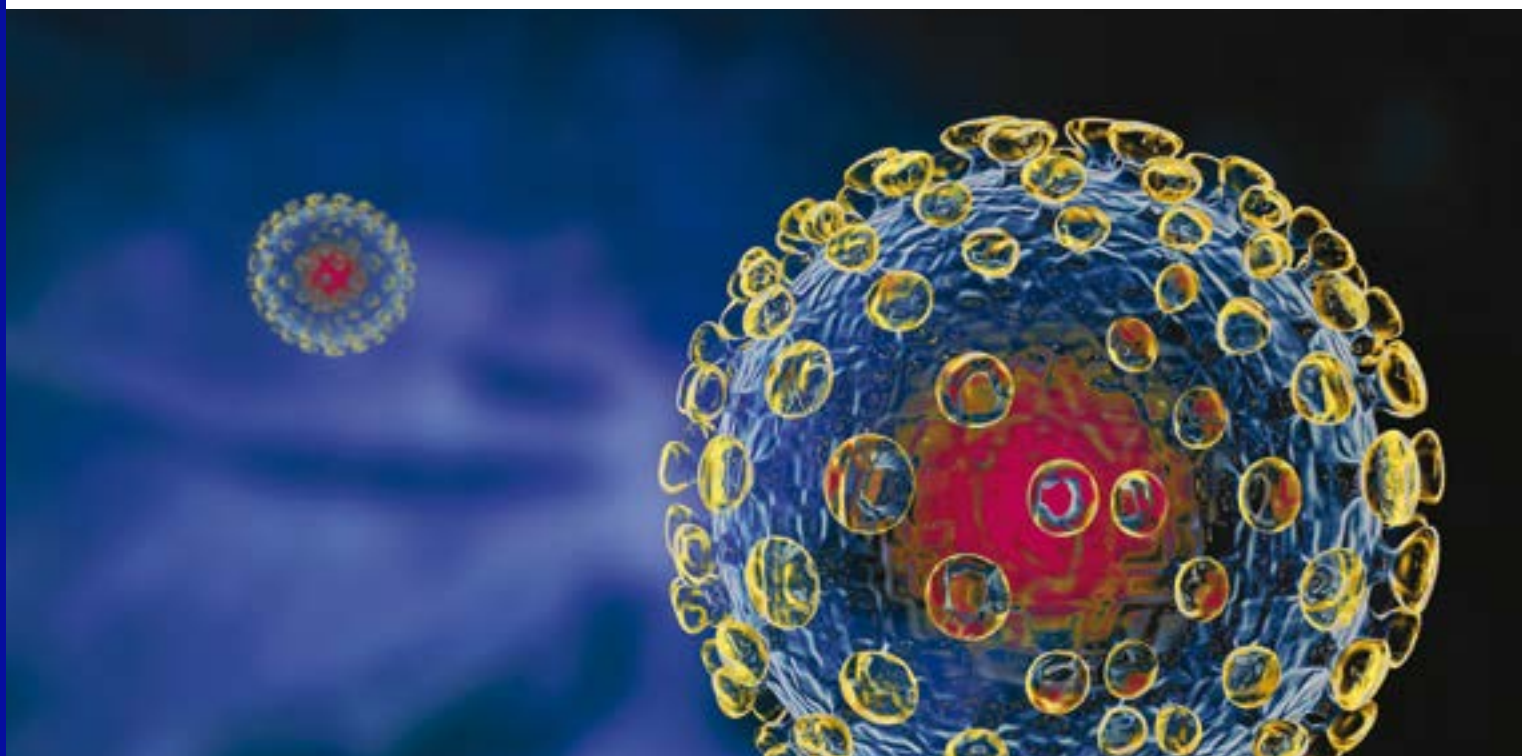
International  
Federation of  
Pharmaceutical  
Manufacturers &  
Associations



Association of  
International  
Pharmaceutical  
Manufacturers

Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей

# *Новые горизонты биофармацевтических инноваций*



МОСКВА  
2013

*Данная брошюра посвящена современным тенденциям, оказывающим влияние на инновационный процесс в исследованиях и разработках (R&D) биофармацевтической индустрии. По мере решения новых экономических, научных и регуляторных задач компании пересматривают свой подход к инновационной деятельности, принимая все более активное участие в коллективных научно-исследовательских проектах. И хотя фарминдустрия подарила миру ряд выдающихся медицинских открытий, все еще остаются нерешенными множество проблем в лечении неинфекционных и инфекционных болезней, в том числе т.н. забытых. Перед политическими лидерами разных стран стоит важная задача – обеспечить благоприятную среду для поддержания непрерывного инновационного процесса.*

# Содержание

---

Страница Содержание

---

4 Перечень рисунков, графиков и таблиц

---

5 **Краткий обзор**

---

9 **Модель создания фармацевтических инноваций**

---

10 Совершенствуя искусство инноваций

---

11 На пути к инновации

---

12 Научные задачи

---

16 Экономические трудности

---

23 **Новые задачи в разработке фармацевтических инноваций**

---

25 Методы исследований

---

26 Инновации, влияющие на глобальное здравоохранение

---

27 Неинфекционные заболевания

---

28 Психические и неврологические расстройства

---

30 Инфекционные заболевания

---

33 Забытые тропические болезни

---

37 **Содействие формированию инновационной среды**

---

39 Местные факторы, влияющие на темпы развития инноваций

---

39 Политическая стабильность, добросовестное управление и прозрачность

---

39 Полноценные рынки капитала

---

39 Учебные центры и высококвалифицированные кадры

---

40 Рациональные регуляторные стандарты

---

42 Защита интеллектуальной собственности

---

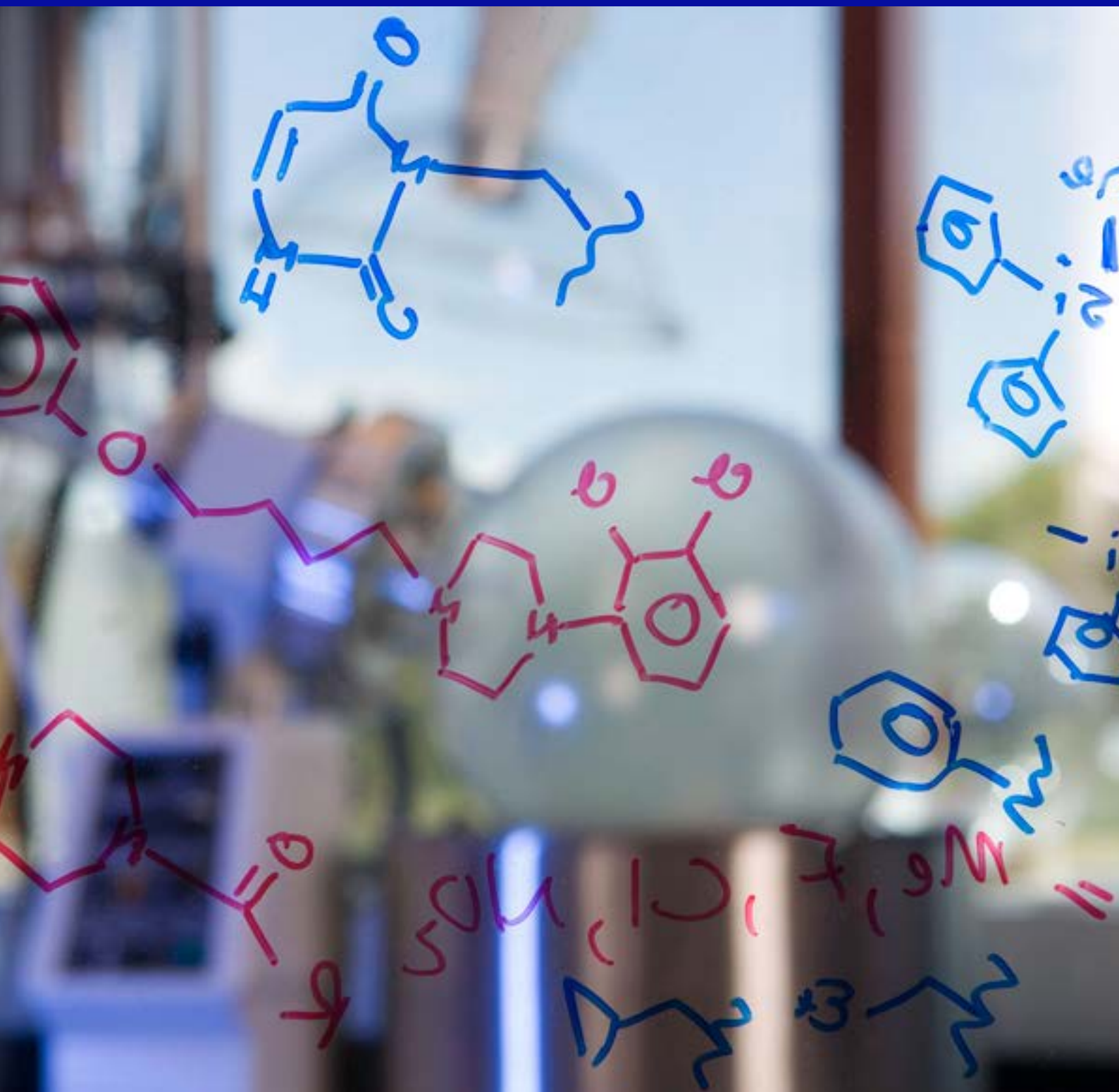
45 Дополнительные меры

---

## Перечень рисунков, графиков и таблиц

Страница	Предмет	Содержание
<b>Рисунки</b>		
11	Рис. 1	Ключевые этапы разработки биофармацевтической инновации
12	Рис. 2	Малая молекула, аторвастатин, взаимодействующая с HMG-CoA-редуктазой, человеческим белком, участвующим в процессе выработки холестерина
13	Рис. 3	Процесс укладки белка
14	Рис. 4	Типы противовирусных вакцин
15	Рис. 5	Цикл разработки вакцины
16	Рис. 6	Фармацевтический регуляторный процесс
18	Рис. 7	Этапы распределения инвестиций в научные исследования
20	Рис. 8	Схема взаимодействий при R&D в фармацевтической отрасли
25	Рис. 9	Молекулы взаимодействуют с человеческим белком подобно тому, как ключ подходит к замку
35	Рис. 10	Обзор научно-исследовательской деятельности в различных терапевтических областях
38	Рис. 11	Факторы, формирующие инновационную среду
<b>Графики</b>		
17	Граф. 1	Показатели отрицательной результативности научно-исследовательских проектов в фармацевтической сфере
17	Граф. 2	Стоимость вывода на рынок одного лекарственного препарата.
24	Граф. 3	Чистое увеличение продолжительности жизни человека, 1987–2000 гг.
29	Граф. 4	Лекарственные препараты для лечения психических заболеваний на стадии клинических исследований
31	Граф. 5	Лекарственные препараты, разрабатываемые для лечения инфекционных заболеваний
33	Граф. 6	Вакцины, разрабатываемые для лечения заболеваний в развивающихся странах (ЗРС), 2005–2011 гг.
34	Граф. 7	Вакцины, находящиеся на стадии разработки и одобренные для лечения определенных заболеваний в развивающихся странах
<b>Таблицы</b>		
19	Табл. 1	Усложнение некоторых этапов клинических исследований в рамках R&D
27	Табл. 2	Лекарственные препараты, разрабатываемые для лечения ХНИЗ
41	Табл. 3	Сроки патентной защиты инновационных продуктов в разных странах

# Краткий обзор



## Краткий обзор

Научно-исследовательская фармацевтическая отрасль является мировым лидером инновационного процесса. В 2011 году только фармацевтические компании инвестировали более 135 миллиардов долларов<sup>1</sup> в исследования и разработку новых лекарственных препаратов и вакцин для улучшения качества жизни пациентов. Несмотря на постоянное ужесточение научных и нормативно-правовых требований, с 2002 года на фармрынок было выведено более 340 новых лекарственных препаратов.<sup>2</sup> Большая часть достижений мирового здравоохранения за последнее столетие приходится на инновационные лекарственные препараты и вакцины.

### Совершенство искусства инноваций

Научные и технические задачи, связанные с изучением механизмов развития заболеваний, дали толчок к более широкому сотрудничеству в области фармацевтических исследований и разработок. Современный комплексный подход к инновационному процессу в сфере здравоохранения характеризуется активным обменом знаниями и совместным решением проблем частными, академическими и государственными исследовательскими организациями.

Такая тенденция к многократному (итеративному) сотрудничеству между исследовательскими коллективами разных стран позволяет наукоемкой фарминдустрии и другим отраслям здравоохранения снижать стоимость разработки современных инновационных медицинских продуктов. Работая над достижением общих целей, исследователи получают возможность разрабатывать новые, более универсальные и эффективные фармацевтические продукты.

Фармацевтическая индустрия продолжает разрабатывать высококачественные, эффективные и безопасные лекарственные препараты и вакцины для улучшения глобального здравоохранения. Применение передовых технологий и получение более глубокого представления о механизмах развития заболеваний и биологических процессов позволили ученым расширить спектр лечебных и профилактических мер по борьбе с заболеваниями с неустановленным патогенезом, для лечения которых ранее не существовало специальной терапии.

### На пути к инновациям

В течение последних десятилетий многие знания были получены благодаря новейшим научно-техническим инструментам, включая генетическое картирование, компьютерное моделирование и молекулярную визуализацию. Они заменяют ручной метод проб и ошибок, на который полагались ученые при разработке новых фармацевтических продуктов ранее.

Технологии компьютерного моделирования и визуализации сыграли важную роль, позволив ученым получить наглядное представление о структуре целевых протеинов на молекулярном уровне. Такая информация оказала революционное влияние на процесс разработки лекарственных средств, позволяя ученым использовать ее для создания новых препаратов на молекулярном уровне. До появления данных технологий ученые сталкивались со значительными научными трудностями, которые ограничивали спектр и характер поддающихся лечению заболеваний.

Одним из наиболее значимых достижений настоящего времени стало удовлетворение потребностей пациентов в лечении неинфекционных заболеваний, таких как рак, диабет и болезни сердца. Ученые заполняют пробелы в знаниях об этих заболеваниях, применяя методы геномики и визуализации для определения биомаркеров, которые будут способствовать обнаружению основных причин возникновения заболеваний. В свою очередь это поможет медицинским работникам диагностировать и контролировать эти заболевания у пациентов. Ученые также борются с этими заболеваниями, разрабатывая революционные таргетные терапевтические схемы. В настоящее время крупнейшие международные фармацевтические компании разрабатывают более 1500 новых лекарственных препаратов.<sup>3</sup>

Ученые используют эти же инновационные инструменты для расширения возможностей в лечении большого количества психических и неврологических расстройств (ПНР), таких как болезнь Альцгеймера, депрессия, аутизм, биполярное расстройство и синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). В настоящее время данная область все еще характеризуется наличием большого количества сложных научных задач, и ученые прилагают все усилия для получения более полного представления о природе неврологических заболеваний и определения подходящих биомаркеров. Конечной целью является разработка более специфичных конкретных методов терапии для профилактики и лечения ПНР. К концу 2012 года ожидается значительный прогресс в исследованиях и разработке примерно 200 новых лекарственных препаратов для пациентов с такими заболеваниями.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> EvaluatePharma, World Preview 2018 – Embracing the Patent Cliff (London: EvaluatePharma, June 2012).

<sup>2</sup> PhRMA, 2012 Pharmaceutical Industry Profile (Washington DC: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, May 2012). Источник: [www.phrma.org/sites/default/files/159/profile\\_2012\\_final.pdf](http://www.phrma.org/sites/default/files/159/profile_2012_final.pdf)

<sup>3</sup> PhRMA, Medicines in Development for Selected Chronic Diseases (Washington DC: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2010).

<sup>4</sup> PhRMA, "Nearly 200 Medicines in Development for Mental Illnesses", 2012. Источник: <http://www.phrma.org/media/releases/nearly-200-medicines-development-mental-illnesses>

Профилактика и лечение инфекционных заболеваний также находятся в фокусе R&D фармацевтической индустрии. Достижения последних лет зависят от получения более полного понимания (на молекулярном уровне) о том, каким именно образом такие патогены, как вирусы, бактерии и грибы, приводят к развитию заболевания. В то же время эти патогены являются движущейся мишенью для ученых, так как они эволюционируют со временем и вырабатывают устойчивость к лекарственным препаратам более ранних поколений.

Помимо этого значительные временные и материальные ресурсы направляются на постоянную борьбу с так называемыми забытыми тропическими болезнями (ЗТБ), такими как сонная болезнь или болезнь Чагаса, от которых страдает примерно 1 миллиард человек в странах с низким уровнем доходов. Увеличение количества партнерских проектов между отраслевыми, благотворительными и академическими организациями способствует решению финансовых и научных задач, связанных с этими сложными заболеваниями, природа которых остается плохо изученной. Лондонская декларация по забытым тропическим болезням (ЛДЗТБ), подписанная в 2012 году, – одна из крупнейших подобных инициатив. Задача ЛДЗТБ – борьба с девятью тропическими заболеваниями, на долю которых приходится более 90% всех случаев ЗТБ в мире. В настоящее время ведется работа над 374 лекарственными препаратами и вакцинами для профилактики и лечения этих ЗТБ.<sup>5</sup>

### ***В странах с низким и средним уровнем доходов сложилась наиболее благоприятная ситуация для формирования политической среды, поддерживающей инновационные разработки.***

Львиная доля фармацевтических исследований и разработок исторически приходится на страны с более высоким уровнем доходов. Однако в современных условиях глобализации растет потребность в развитии инновационного потенциала в мировом масштабе для решения разнообразных медицинских проблем, стоящих перед населением многих стран.

В арсенале правительств имеется большое количество инструментов для создания благоприятных условий на каждой стадии научно-исследовательского процесса, начиная с теоретических исследований и заканчивая клиническими исследованиями. Действуя совместно с академическими учреждениями и частным сектором, правительства могут способствовать внедрению соответствующей политики, отражающей локальные инновационные приоритеты.

### ***Политическая стабильность, эффективное управление и прозрачность***

Значительный период времени необходим для того, чтобы внедрение политического курса, направленного на поддержание национальных научных сообществ и разработку стабильных и прозрачных правовых систем, послужило стимулом для инновационного процесса. Стабильная отраслевая политика и политика в области здравоохранения помогают снижать инвестиционные риски для компаний-инноваторов как из государственного, так и из частного сектора, способствуя разработке долгосрочных исследовательских планов и инвестиционных проектов, которые характеризуют фармацевтическую индустрию.

### ***Полноценные рынки капитала***

Исследовательский и инновационный процесс является весьма дорогостоящим: в настоящее время разработка нового лекарственного препарата обходится в среднем в 1,3 миллиарда долларов и занимает 14 лет.<sup>6</sup> Компаниям-инноваторам требуется надлежащий и стабильный доступ к фондовым рынкам для получения долгосрочных инвестиций, необходимых для запуска долгосрочных исследовательских проектов и внедрения результатов исследований на рынке.

### ***Высококвалифицированные кадры***

Наличие высокообразованного персонала с развитыми научными и математическими навыками является необходимым условием для каждой стадии фармацевтического инновационного процесса начиная с первых дней разработки продукта и заканчивая крупномасштабными клиническими исследованиями.

Страны с качественной системой высшего образования формируют динамичный рынок труда, способный удовлетворять потребность в исследовательских кадрах на протяжении многих поколений. Фармацевтический R&D сектор играет основную роль в обучении научных и медицинских работников и создании исследовательских институтов в странах с низким уровнем доходов.

<sup>5</sup> Elizabeth Ponder and Melinda Moree, *Developing New Drugs and Vaccines for Neglected Diseases of the Poor* (San Francisco: BIO Ventures for Global Health, March 2012). Источник: <http://www.bvgh.org/LinkClick.aspx?fileticket=h6a0cJK9drg%3d&tabid=91>

<sup>6</sup> Joseph A. DiMasi, Ronald W. Hansen, and Henry G. Grabowski, "The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs", *Journal of Health Economics* 22, no. 2 (March 2003): 151–185.

## Рациональные регуляторные стандарты

Высокие и предсказуемые регуляторные стандарты страны являются стимулом для инновационных компаний инвестировать средства в надежный рынок, а также проводить исследования новых лекарственных препаратов. Наличие научно обоснованных нормативно-правовых стандартов представляется весьма важным для компаний-инноваторов, заинтересованных в проведении теоретических исследований и клинических исследований.

Регуляторные стандарты содержат методические рекомендации для инновационных фармацевтических компаний по проведению клинических исследований лекарственных препаратов и обеспечению их безопасности, высокого качества и эффективности, прежде чем они будут разрешены к реализации. Четкие рекомендации и сотрудничество с правительством придают компаниям уверенность при планировании клинических исследований.

## Защита интеллектуальной собственности

Процессу научных исследований и разработки новых препаратов в фармацевтической отрасли присущи значительный риск и затраты, поскольку успех не всегда гарантирован. В среднем только один из пяти фармацевтических продуктов окупает прямые инвестиции в R&D.<sup>7</sup> Права на интеллектуальную собственность, будь то патенты, авторские права, торговые марки или коммерческие тайны, помогают компаниям-инноваторам возместить некупаемые капиталовложения в исследовательскую деятельность, которые не материализуются в выведенных на рынок продуктах. Надежная защита интеллектуальной собственности позволяет инвесторам сконцентрироваться на исследованиях и разработках, будучи уверенными, что они смогут воспользоваться плодами своего труда.

Основная задача большей части объектов интеллектуальной собственности является двоякой: содействие инновационному процессу путем защиты эксклюзивных прав в течение ограниченного периода времени и распространение знаний среди общественности через поощрение исследователей к обнародованию своих изобретений. Однако регуляторные обязательства, которые распространяются, к примеру, на сельскохозяйственные химические продукты и лекарственные препараты, зачастую затрагивают права на интеллектуальную собственность. Поэтому политика по защите интеллектуальной собственности должна учитывать продолжительность исследований и разработок и сроки регистрации.

## Дополнительные меры

Последние годы ознаменовались появлением большого количества инициатив, призванных оказывать содействие инновационному процессу в вопросах лечения различных заболеваний, характеризующихся узким спектром доступных методов лечения. Эти инициативы, включая открытые базы данных по различным соединениям, исследовательские гранты, награды в области научных исследований и разработок, поощрения со стороны органов регулирования и партнерство по разработке продукции, могут дополнить существующую инновационную среду и помочь решить определенные финансовые и технические задачи, являющиеся уникальными для каждого заболевания. Любая отдельно взятая инициатива редко осуществляется в отрыве от других, поскольку каждая из них служит определенной цели и зависит от рациональной политики по защите интеллектуальных прав.

## Выводы

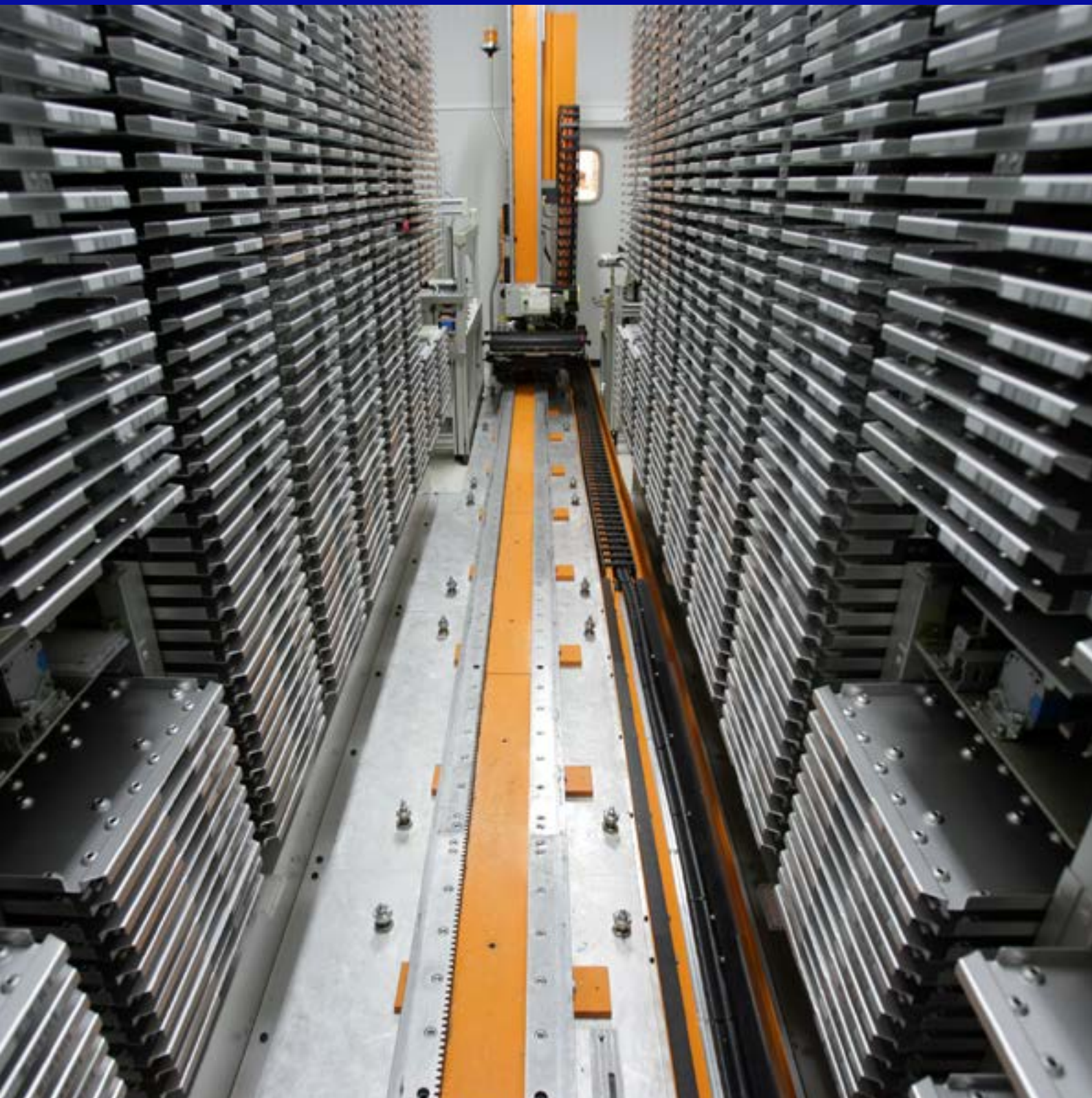
В течение прошлого столетия научно-исследовательская фармацевтическая отрасль играла ведущую роль в инновационном процессе в области здравоохранения. Инвестируя средства в кадровые ресурсы и передовые технологии, отрасль разработала тысячи новых лекарственных препаратов и вакцин для спасения людей и улучшения качества их жизни.

Усовершенствованные технические возможности и знания о механизмах развития заболеваний позволяют инновационным компаниям расширять свои исследовательские платформы и уделять внимание более широкому спектру заболеваний. В свете ужесточающихся научных и регуляторных требований отрасль изменила свою исследовательскую модель и сконцентрировалась на сотрудничестве с партнерами по всему миру. Коллективный подход к инновационной деятельности создает условия для более широкомасштабного обмена знаниями и совместного решения проблем и в то же время сокращения глобальных затрат на исследования.

<sup>7</sup> John A. Vernon, Joseph H. Golec, and Joseph A. DiMasi, "Drug Development Costs When Financial Risk Is Measured Using the Fama-French Three-factor Model", *Health Economics* 19, no. 8 (August 2010): 1002–1005.



# *Модель создания фармацевтических инноваций*



## Модель создания фармацевтических инноваций

Фармацевтическая отрасль, в основе которой лежат научные исследования, является мировым лидером инновационного процесса. Постоянно разрабатывая новые лекарственные препараты и вакцины, совершенствуя лекарственные формы и системы доставки и открывая новые взаимодействия между соединениями, фармацевтические производители помогают людям во всем мире жить дольше и быть здоровыми. Такая работа требует современного оборудования и инфраструктуры, а также эффективного сотрудничества между ведущими научными специалистами. Несмотря на то что инновационный процесс может принимать различные формы, отвечая на стоящие технические и экономические задачи, отрасль из года в год продолжает поставлять жизненно необходимые и улучшающие качество жизни лекарственные средства. Уровень развития научных и технологических инструментов повышается с течением времени, однако исследования и разработки в области медицины по-прежнему остаются весьма непростой и рискованной деятельностью, требующей непрерывной эволюции научно-исследовательской модели.

### Совершенствуя искусство инноваций

Несмотря на трудный с экономической точки зрения период времени, наукоемкая фармацевтическая отрасль остается одним из наиболее интенсивно развивающихся секторов. В 2011 году отрасль увеличила объем инвестиций в научные исследования и разработки на 4,9% по сравнению с расходами в 2010 году, общий объем инвестиций составил более 135 миллиардов долларов.<sup>8</sup> В том же году четыре из десяти наиболее крупных научно-исследовательских компаний из всех технологических областей были фармацевтическими компаниями.<sup>9</sup> В практическом смысле инвестиции отрасли воплотились в 340 новых лекарственных

препаратах, разрешенных к продаже Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США начиная с 2002 года.<sup>10</sup> В это же время отрасль столкнулась с беспрецедентными научными и экономическими трудностями. По большому счету благодаря картированию человеческого генома<sup>11</sup> ученые пришли к современному представлению о биологических процессах, сигнальных путях и структурах белков в человеческом организме, что позволяет им разрабатывать узконаправленные и сложные лекарственные препараты. Однако нет гарантий, что такие препараты попадут на рынок. Кроме того, затраты на исследования и разработки увеличиваются непропорционально по сравнению с ожидаемыми доходами. Зачастую это происходит по причине возрастающей сложности и продолжительности доклинической и клинической фаз разработки препарата и относительно длительного периода времени с момента открытия исходного соединения до получения официального регуляторного одобрения лекарственного препарата или вакцины.<sup>12</sup>

Адаптируясь к современным реалиям, научно-исследовательская фармацевтическая отрасль пересматривает свой подход к инновациям. Инновационный цикл переходит от преимущественно внутренних процессов к сети отдельных исследовательских направлений. Например, на доконкурентной стадии могут заключаться партнерства с целью объединения государственных и частных работ по генетическому картированию, результаты которых будут использоваться на более поздних фазах исследований и разработок. Комплексная инновационная модель позволяет отрасли объединять разные исследования в единую сеть и привлекать мировых экспертов, распределяя таким образом затраты на научные исследования между участниками и снижая вероятность возможного дублирования исследовательских работ и в конечном итоге выводить на рынок большее количество лекарственных средств.

<sup>8</sup> EvaluatePharma, World Preview 2018 – Embracing the Patent Cliff, op. cit.

<sup>9</sup> European Commission, Monitoring Industrial Research: The 2011 EU Industrial R&D Investment Scoreboard (Luxembourg: European Union, 2011).  
Источник: <http://iri.jrc.es/research/docs/2011/SB2011.pdf>

<sup>10</sup> PhRMA, 2012 Pharmaceutical Industry Profile, op. cit.

<sup>11</sup> В рамках проекта «Геном человека», международной научно-исследовательской программы, была получена молекулярная схема генома человека. Данная информация является чрезвычайно важной для получения представления о лекарственных взаимодействиях и физиологии человеческого тела на молекулярном уровне. Для получения более подробной информации см. National Human Genome Research Institute.  
Источник: <http://www.genome.gov/10001772>

<sup>12</sup> European Biopharmaceutical Enterprises, “Clinical Trials”, 2008. Источник: [http://www.ebe-biopharma.org/index.php?option=com\\_content&task=view&id=43&Itemid=153&lang=en](http://www.ebe-biopharma.org/index.php?option=com_content&task=view&id=43&Itemid=153&lang=en)

## На пути к инновациям

До того как новый лекарственный препарат попадет к пациенту, его эффективность и безопасность должны быть тщательно изучены, независимо от его потенциала стать в будущем лидером продаж или аутсайдером. Инновации в области охраны здоровья продвигаются медленно, поскольку в отличие от других технологических областей лишены права на ошибку, ведь лекарства создаются для удовлетворения нужд пациента. Вывод на рынок одного лекарственного средства или вакцины может занять до 14 лет, поскольку исследования и разработки, оценка регуляторными органами и выход на рынок требуют тщательного планирования и исполнения.<sup>13</sup> Фактически инновационную деятельность можно сравнить с управлением оркестром, требующим высокого уровня синхронизации.<sup>14</sup> У каждого игрока есть своя уникальная роль, но все они должны работать сообща и гармонично для создания шедевра.

В целом цикл исследований и разработок в фармацевтической отрасли можно разделить на три научных «инновационных направления»: открытие новых соединений, разработка соединений для эффективного и безопасного применения у пациентов и выявление

новых терапевтических показаний для соединений. Каждое направление может принимать различные формы для разных классов фармацевтических продуктов (низкомолекулярных препаратов, биотерапевтических препаратов и вакцин), поскольку в ходе исследования и разработки выявляются уникальные научные задачи. Например, научно-исследовательская деятельность в отношении биотерапевтических препаратов требует более значительных инвестиций на стадии разработки новых соединений, так как в отличие от низкомолекулярных лекарственных средств для производства биотерапевтических препаратов применяются живые организмы. Аналогично процесс разработки вакцин часто осложнен мутациями патогенов, и компании должны вкладывать средства в биоинформационные исследования для прогнозирования будущих мутаций.

Научные задачи, решаемые в ходе научно-исследовательского процесса, формируются в контексте различных экономических трудностей, с которыми компании сталкиваются в рамках инновационной деятельности. Интеллектуальные права, оценка контролирующими органами и стратегии по выводу продуктов на рынок должны тщательно контролироваться на разных фазах исследования для поддержания продуктовой линейки.



Рис. 1. Ключевые этапы разработки биофармацевтической инновации.<sup>15</sup>

<sup>13</sup> Eleanor Malone, "Kill, Kill, Kill! The Worrying Mortality of Pharma Pipelines", 2012. Источник: <http://www.scripintelligence.com/home/Kill-kill-kill-The-worrying-mortality-of-pharma-pipelines-335166>

<sup>14</sup> Takeda Pharmaceutical Company, "Drug Discovery Processes", 2012. Источник: [http://www.takeda.com/research/drug-discovery/article\\_1050.html](http://www.takeda.com/research/drug-discovery/article_1050.html)

<sup>15</sup> Meir Perez Pugatch, Rachel Chu, and David Torstensson, Assembling the Pharmaceutical R&D Puzzle for Needs in the Developing World: An Assessment of New and Proposed Delinking Initiatives Aimed at Encouraging R&D into Neglected and Tropical Diseases and Specific Type II Diseases (Bicester, UK: Pugatch Consilium, May 2012). Источник: [http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2012/Assembling\\_the\\_RD\\_puzzle\\_FINAL.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2012/Assembling_the_RD_puzzle_FINAL.pdf)

## Научные задачи

Помимо научных проблем, возникающих в ходе любого научно-исследовательского процесса, при разработке лекарственных препаратов различных классов, таких как низкомолекулярные препараты, биотерапевтические препараты и вакцины, приходится иметь дело с системными научными задачами. Решения, применимые для одного класса, могут быть непригодными для других, так как их технологические цели отличаются коренным образом.

### Низкомолекулярные препараты

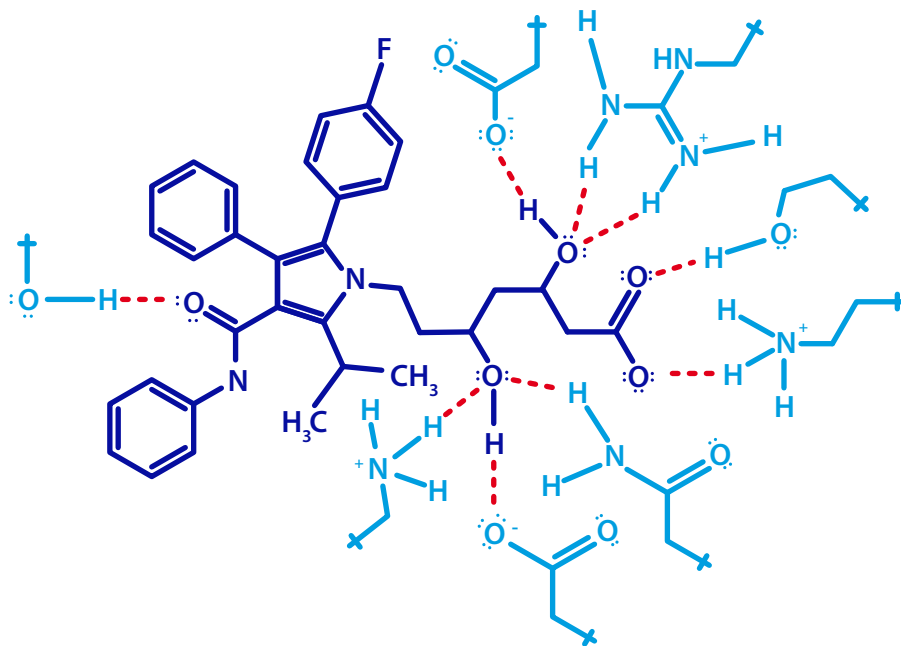
Низкомолекулярные лекарственные препараты представляют собой соединения с относительно небольшим молекулярным весом, полученные путем химического синтеза с целью профилактики и лечения различных заболеваний. Данная группа лекарственных средств использует биологические сигнальные пути для подавления или стимуляции определенных ответов. Биологический сигнальный путь – это серия молекулярных взаимодействий, инициирующих клеточные ответы.<sup>16</sup> В целом процесс исследования и разработки низкомолекулярных препаратов может быть разделен на три основных инновационных направления: поиск молекул, разработка лекарственной формы и изучение физиологических взаимодействий.

Поиск малых молекул представляет собой процесс разработки молекулы, которая может обладать терапевтическим эффектом. Терапевтические классы низкомолекулярных препаратов подразделяются на «функциональные» группы в зависимости от части молекулы, которая непосредственно взаимодействует с биологическим сигнальным путем. Лекарственное

средство обычно содержит небольшое количество функциональных групп, остальные атомы молекулы служат для придания функциональным группам определенного положения, в котором они дают наиболее выраженный лечебный эффект. Как только устанавливается связь между функциональной группой и определенной терапевтической областью, этот класс лекарственных препаратов расширяется для того, чтобы покрыть как можно большее количество возможных комбинаций положений функциональной группы. Изучение различных вариантов положения может привести к оптимизации молекулярного взаимодействия, что повысит общую эффективность лекарственного препарата.

Разработка лекарственной формы представляет собой процесс химической «упаковки» молекулы таким образом, чтобы она оказывала лечебный эффект после введения препарата пациенту. Данная фаза процесса исследований и разработки низкомолекулярных препаратов является особенно важной, поскольку многие молекулы оказывают терапевтическое действие, однако далеко не все из них могут быть представлены в виде безопасной для введения лекарственной формы. Наконец, изучение физиологических взаимодействий представляет собой процесс определения и расширения показаний к терапевтическому применению молекулы. Зачастую молекула создается для получения определенного терапевтического эффекта, но может также использоваться и по другим показаниям.

В целом примерно 1 из 5000 анализируемых молекул в конечном итоге может стать лекарственным препаратом.<sup>17</sup>



**Рис. 2.** Малая молекула, аторвастатин, взаимодействующая с ферментом ГМГ-КоА-редуктазой, человеческим белком, участвующим в синтезе холестерина

<sup>16</sup> National Human Genome Research Institute, "Biological Pathways", 2012. Источник: <http://www.genome.gov/27530687>.

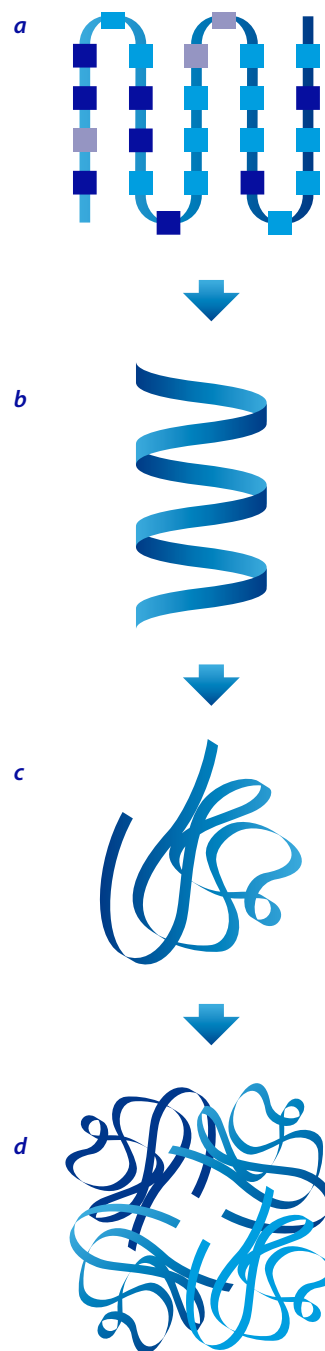
<sup>17</sup> Jackie Hunter, "Challenges for Pharmaceutical Industry: New Partnerships for Sustainable Human Health", *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 369, no. 1942 (May 13, 2011): 1820.

### Биотерапевтические препараты

Источником биотерапевтических препаратов служат белки и другие соединения, синтезируемые живыми организмами, такими как клетки, вирусы и бактерии. Биотерапевтические препараты с большой точностью имитируют соединения, вырабатываемые организмом человека в естественных условиях. Процесс исследований и разработок в данной области часто связан с большими сложностями по сравнению с изучением низкомолекулярных препаратов, так как производство таких терапевтических средств требует глубокого понимания генетического и молекулярного строения используемого организма.

Процесс исследований и разработки биотерапевтических препаратов может быть разделен на те же три инновационных направления, что и изучение низкомолекулярных препаратов, однако их порядок может не быть линейным. Поиск новых соединений в основном подразумевает составление схемы биотерапевтических взаимодействий. Как и в случае с низкомолекулярными препаратами, в таких взаимодействиях участвуют функциональные группы. Однако стандартный белковый биотерапевтический препарат содержит намного больше функциональных групп, которые могут формировать сложные структуры благодаря процессу укладки белков. Так как эти соединения производятся живыми организмами, процесс укладки белков и, как следствие, положение функциональных групп в значительной мере зависят от экспериментальных условий, таких как температура или уровень кислотности. Помимо представления о биологических взаимодействиях биотерапевтического препарата ученые должны составлять генетическую карту живых организмов для производства терапевтических соединений.

Даже если исследование завершается успехом, компании сталкиваются с проблемой увеличения объема производства. В отличие от низкомолекулярных средств массовое производство биотерапевтических препаратов является сложным процессом, поскольку соединения, лежащие в их основе, вырабатываются живыми организмами.



**Рис 3. Стадии укладки белка.**

Первичная последовательность аминокислот (a), вторичные альфа-спирали и бета-слой (b), третичная укладка белка (c) и четвертичная полипептидная структура (d).

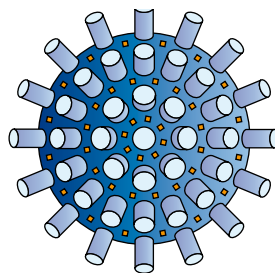
Процесс исследования и разработки биофармацевтических препаратов в основном подразумевает создание определенных последовательностей аминокислот, которые в конечном итоге будут соответствовать структуре белка лекарственного препарата

## Вакцины

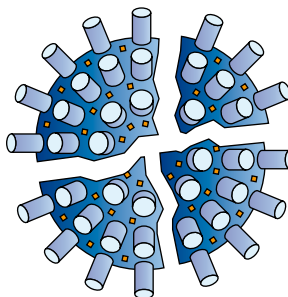
Вакцины являются биологическими продуктами, которые улучшают иммунный ответ организма человека на соответствующие патогены. Для создания вакцины используют поверхностные белки патогенов, а именно антигены. Вакцина должна содержать достаточное количество антигенов, необходимое для стимуляции выработки антител иммунной системой пациента. Если организм начал вырабатывать антитела к определенному патогену, то иммунная система готова противостоять последующим вторжениям возбудителя, несущего известные ей антигены.

Процесс исследования и разработки вакцин также состоит из трех инновационных направлений. Открытие вакцины, или же поисковая фаза, сконцентрировано на идентификации антигенов возбудителей. Данный процесс включает в себя изучение поверхностных белков возбудителя и идентификацию антигенов-кандидатов. Затем изучают безопасность антигена. Поскольку антигены в конечном итоге попадут в организм пациента, всегда существует риск передачи соответствующей инфекции. Поэтому исследования безопасности необходимы для того, чтобы установить соответствие величины иммунного ответа величине антигенной нагрузки. Например, для производства противогриппозных вакцин, таких как противогриппозные вакцины, могут быть использованы целый вирус, части вируса, поверхностные белки или живые ослабленные антигены. Не существует «универсальной» вакцины: для защиты против одного вируса требуются исключительно специальные поверхностные белки, в то время как против другого можно безопасно ввести целый вирус.

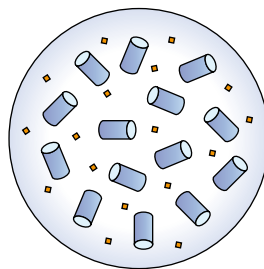
После определения подходящих и безопасных антигенов и типов вакцины научно-исследовательский процесс переключается на производство антигена и разработку лекарственной формы для эффективной и безопасной вакцинации. Как и в случае с биотерапевтическими препаратами, массовое производство связано со значительными трудностями, поскольку для получения антигенов используются живые организмы. Тем временем целью других исследований является разработка лекарственной формы вакцины. В результате должен быть получен препарат, обладающий достаточной стабильностью в различных «полевых» условиях.



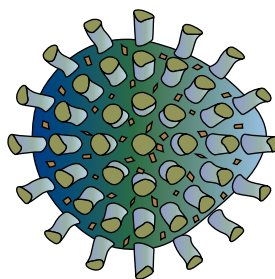
Целый вирус



Части вируса



Структурные единицы  
(поверхностные антигены)



Живой ослабленный вирус

Рис. 4. Типы противовирусных вакцин.<sup>18</sup>

<sup>18</sup>IFPMA, "About Influenza Vaccine". Источник: <http://www.ifpma.org/resources/influenza-vaccines/influenza-vaccines/about-influenza-vaccine.html>

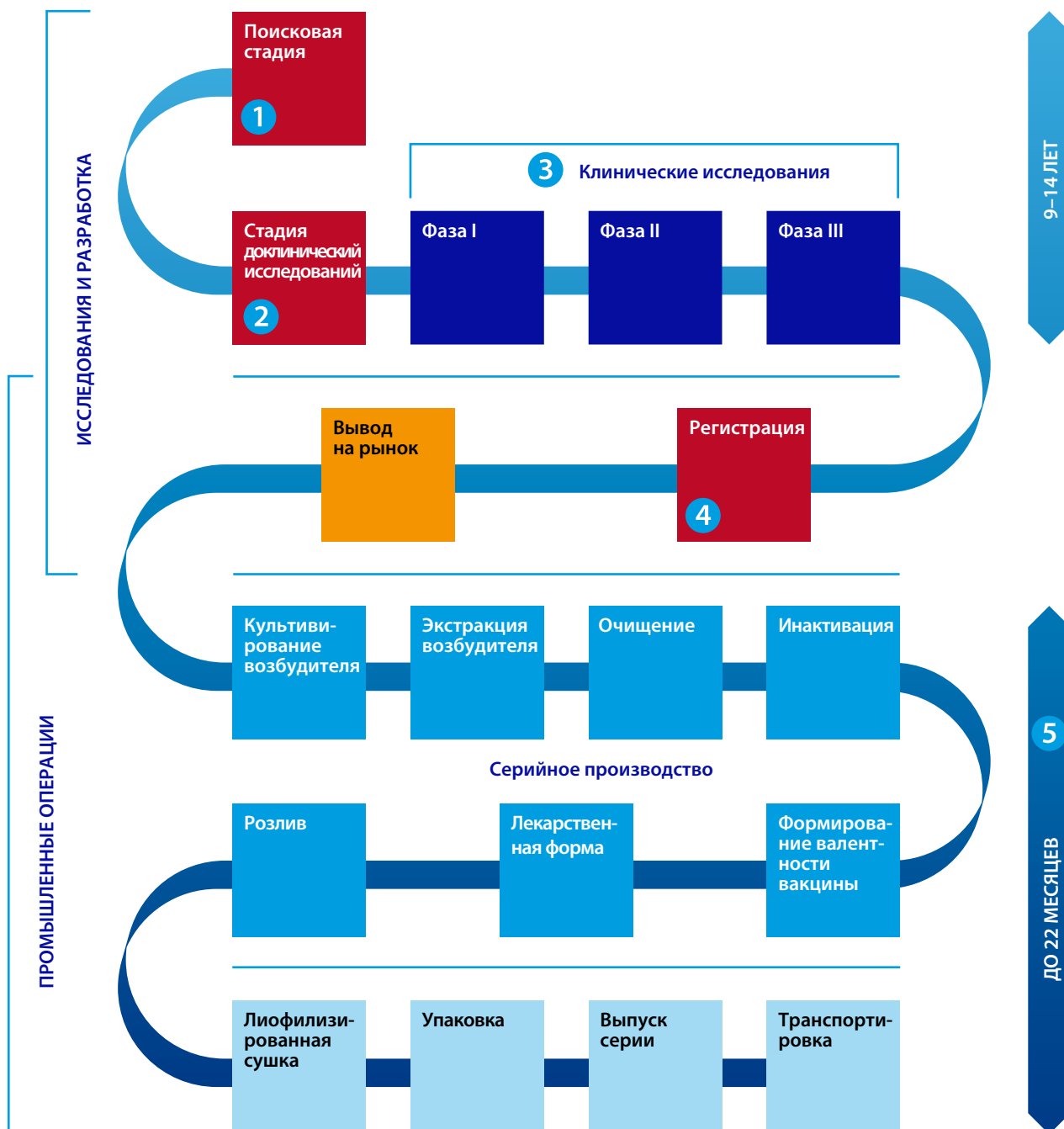


Рис. 5. Цикл разработки вакцины.<sup>19</sup>

- 1 Поисковая стадия (2–4 года)**  
Идентификация антигенов с целью профилактики или лечения заболевания. Отобранные кандидаты для создания вакцины попадают в дальнейшую разработку
- 2 Доклинические исследования (1–2 года)**  
Оценка безопасности антигенов на животных и выбор наилучшего варианта вакцины для дальнейшей разработки
- 3 Клинические исследования (6–7 лет)**  
Исследование вакцины на людях  
**Фаза I.** Исследования безопасности на 10–100 добровольцах.  
**Фаза II.** Оценка иммунного ответа на 100–3000 добровольцев.  
**Фаза III.** Крупномасштабные исследования эффективности и переносимости вакцины на 3000–40000 добровольцев.
- 4 Регистрация. Стадия синтеза (12–18 месяцев)**  
Все данные, полученные на предыдущих стадиях, включают в заявку и направляют в регуляторные органы здравоохранения для получения регистрационного удостоверения.
- 5** Проводят культивирование, сбор и очищение инфекционных возбудителей. После создания лекарственной формы и лиофилизационной сушки (лиофилизации, в ходе которой стабилизируются неустойчивые вакцины) вакцины разливают главным образом в ампулы и шприцы-ручки и упаковывают. На всех последующих этапах реализации готового продукта – от распространения до момента ведения пациенту – обязательно соблюдение холодной цепи

<sup>19</sup>Sanofi Pasteur, "The vaccine development cycle". Источник: [http://www.sanofipasteur.com/sanofi-pasteur4/sp-media/SP\\_CORP4/EN/63/291/schema-cycle.pdf](http://www.sanofipasteur.com/sanofi-pasteur4/sp-media/SP_CORP4/EN/63/291/schema-cycle.pdf)

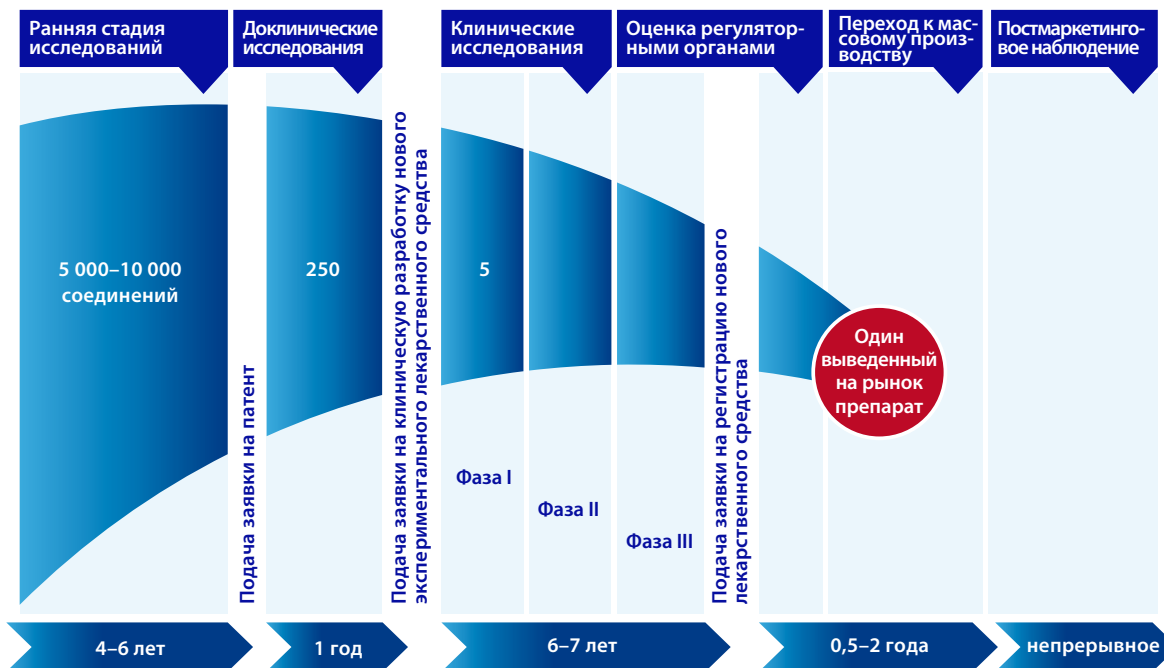


Рис. 6. Фармацевтический регуляторный процесс.<sup>20</sup>

## Экономические трудности

Экономические трудности возникают параллельно по мере эволюции научно-исследовательского процесса. Компании часто несут невозместимые издержки (когда инвестиции в разработку не материализуются в виде разрешенного к применению нового лекарственного препарата), т.к. научным изысканиям в фармацевтической отрасли присущ высокий уровень отрицательной результативности. Несмотря на то что на ранних стадиях исследования какого-либо соединения перспективы могут быть весьма многообещающими, эффективность, качество и безопасность препарата выявляются только на стадии доклинических и клинических исследований. Кроме того, потери инвестируемых средств могут возрасти при получении неудовлетворительных результатов на поздних стадиях научных изысканий. Неудовлетворительные результаты III фазы клинических исследований обходятся дороже тех, которые обнаруживаются в ходе доклинических исследований. В общей сложности примерно 4% исследуемых соединений становятся биотерапевтическими лекарственными препаратами, 14% – низкомолекулярными препаратами.<sup>21</sup>

Для поддержания устойчивого научно-исследовательского процесса каждый одобренный лекарственный препарат или вакцина должен покрывать расходы на исследования и разработку этого продукта, обеспечивать приток средств для дополнительных инвестиций

в другие научно-исследовательские направления и минимизировать невозместимые издержки. Для достижения этой цели правовая система страны должна признавать эксклюзивные права на производство и продажу лекарственных препаратов в течение определенного периода времени.

Стоимость исследований и разработок постоянно растет. В 2010 году вывод лекарственного препарата на рынок обходился примерно в 1,3 миллиарда долларов по сравнению с 138 миллионами долларов в 1975 году.<sup>22</sup> Таким образом, расходы на научные исследования увеличились почти в десять раз за последние 35 лет, и это означает, что лекарственное средство, произведенное в 2010 году, должно быть в десять раз более рентабельным для возмещения инвестиций на научные исследования.

Клинические исследования – самый длительный и дорогой этап разработки препарата, на них приходится более половины всех расходов на научные исследования. Клинические исследования могут продолжаться до шести лет и стоить почти 60% от общего объема инвестиций на научные исследования.<sup>23</sup> Как продолжительность исследований, так и объем расходов зависят от регуляторных требований, направленных на обеспечение качества, эффективности и безопасности лекарственных средств. Однако регуляторные органы должны соблюдать равновесие: регуляторные требования должны приводить к минимизации затрат путем устранения не являющихся обязательными процедур и бюрократических проволочек при поддержании высокого стандарта качества.

<sup>20</sup> PhRMA, "2011 Pharmaceutical Industry Profile". Источник: [http://www.phrma.org/sites/default/files/159/phrma\\_profile\\_2011\\_final.pdf](http://www.phrma.org/sites/default/files/159/phrma_profile_2011_final.pdf)

<sup>21</sup> Laura Magazzini, Fabio Pammolli, and Massimo Riccaboni, Market Structure, Sunk Costs and Scope Economies in Pharmaceutical R&D, 2010. Источник: [http://www.webmeets.com/files/papers/EARIE/2010/333/MPR\\_EARIE.pdf](http://www.webmeets.com/files/papers/EARIE/2010/333/MPR_EARIE.pdf)

<sup>22</sup> Joseph A. DiMasi, Ronald W. Hansen, and Henry G. Grabowski, "The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs", Journal of Health Economics 22, no. 2 (March 2003): 151–185; Joseph A. DiMasi and Henry G. Grabowski, "The Cost of Biopharmaceutical R&D: Is Biotech Different?" Managerial and Decision Economics 28, no. 4–5 (2007): 469–479; Global Health Technologies Coalition and Policy Cures, Saving Lives and Creating Impact: Why Investing in Global Health Research Works (Washington DC: GHTC, 2012). Источник: <http://www.ghtcoalition.org/files/Savinglivesandcreatingimpact.pdf>

<sup>23</sup> EFPIA, The Pharmaceutical Industry in Figures (Brussels: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, 2012). Источник: <http://www.efpia.eu/pharmaceutical-industry-figures-edition-2012>



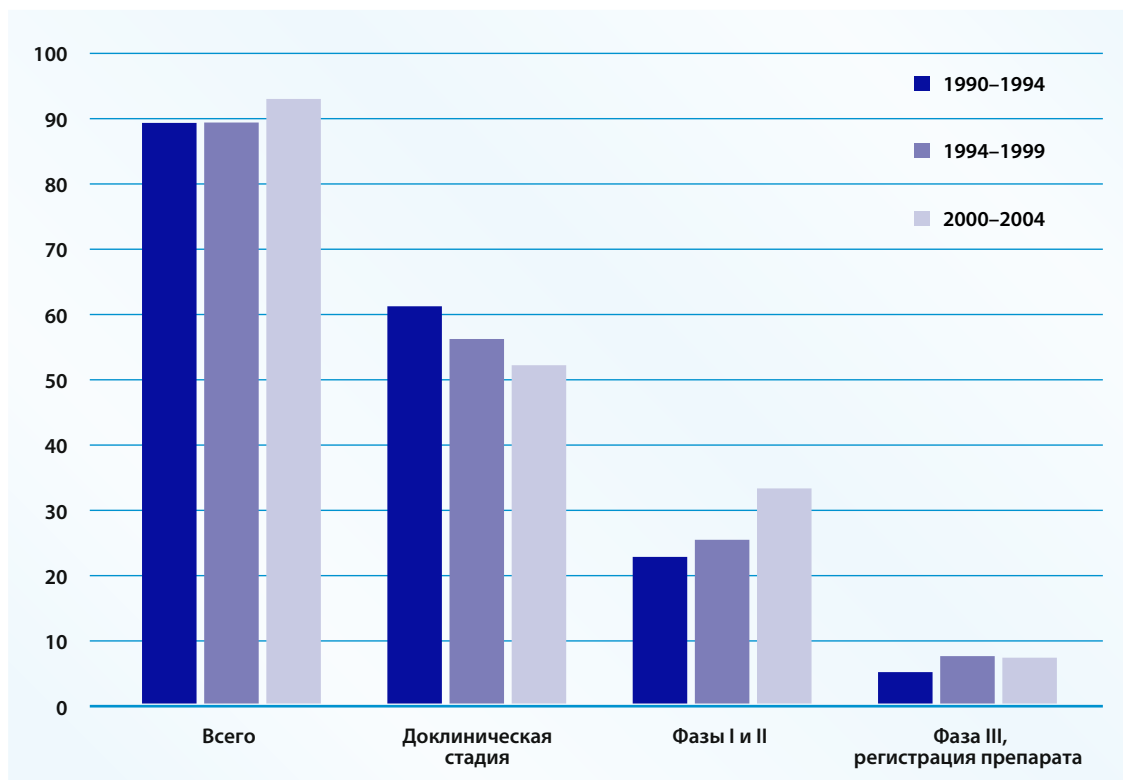


График 1. Показатели отрицательной результативности научно-исследовательских проектов в фармацевтической сфере<sup>24</sup>

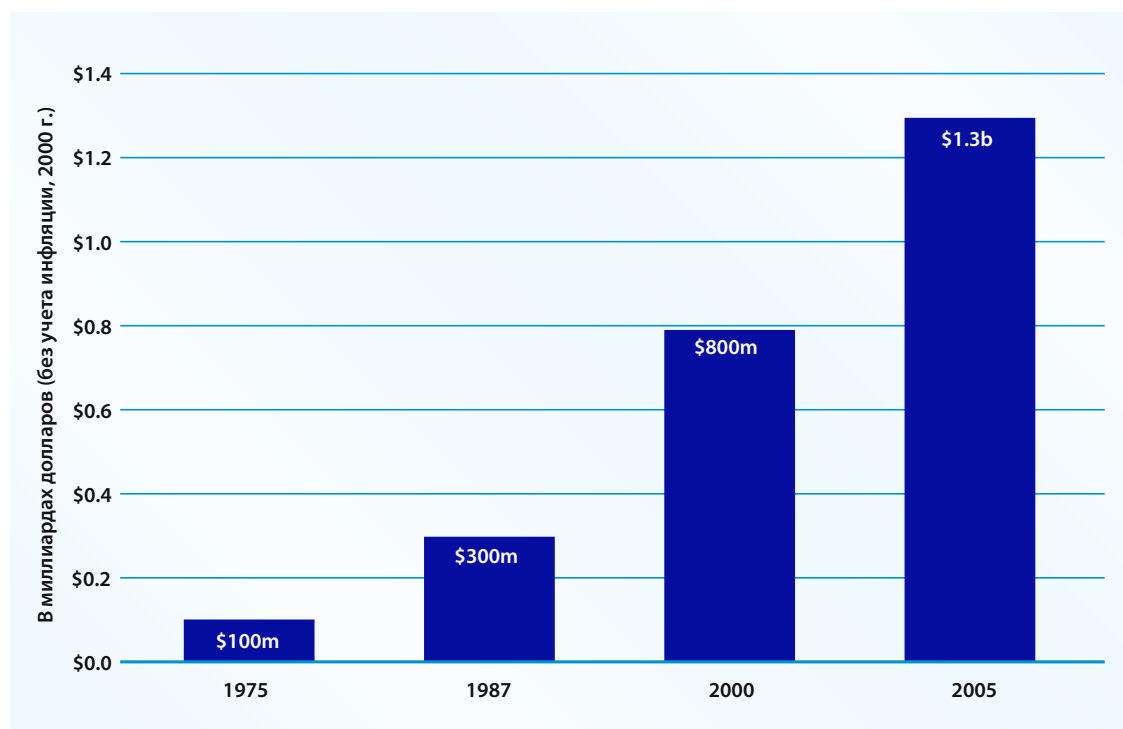


График 2. Стоимость вывода на рынок одного лекарственного препарата<sup>25</sup>

<sup>24</sup> Market Structure, Sunk Costs and Scope Economies in Pharmaceutical R&D, Magazzini, et al, 2010.

<sup>25</sup> DiMasi et al., 2003, op.cit; DiMasi and Grabowski, 2007, op.cit.

## Создание TransCelerate: сотрудничество с целью ускорения процесса производства новых лекарственных препаратов

Десять крупнейших биофармацевтических компаний объединили свои усилия и сформировали некоммерческую организацию TransCelerate Biopharma, деятельность которой направлена на сокращение периода времени, необходимого для вывода на рынок новых лекарственных препаратов. Основной целью этой инициативы является выработка единой позиции по общим отраслевым стандартам для упрощения процесса обмена клиническими данными между специалистами и понимания такой информации.

Первоначально организация TransCelerate сконцентрирует усилия на пяти отдельных проектах, которые позволят повысить эффективность клинических исследований, наиболее дорогостоящей стадии процесса разработки новых лекарственных средств. Первые проекты включают в себя стандартизацию процесса обучения врачей для участия в клинических исследованиях, разработку общих стандартов регистрации данных, создание коллективного сетевого портала для консультирования врачей, занимающихся отбором пациентов для клинических исследований, и стандартизацию механизма оценки рисков для пациентов в ходе клинических исследований. Снижая вероятность проведения дублирующих исследований и облегчая процесс коммуникации между заинтересованными сторонами, организация TransCelerate будет способствовать сокращению периода фармацевтической разработки и снижению объема расходов в данной сфере.

Организация основана такими компаниями, как Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, BMS, Eli Lilly, GSK, Johnson & Johnson, Pfizer, Genentech и Sanofi. Членом TransCelerate может стать любая фармацевтическая и биотехнологическая компания, которая способна внести свой вклад и получить выгоду от таких общих решений.

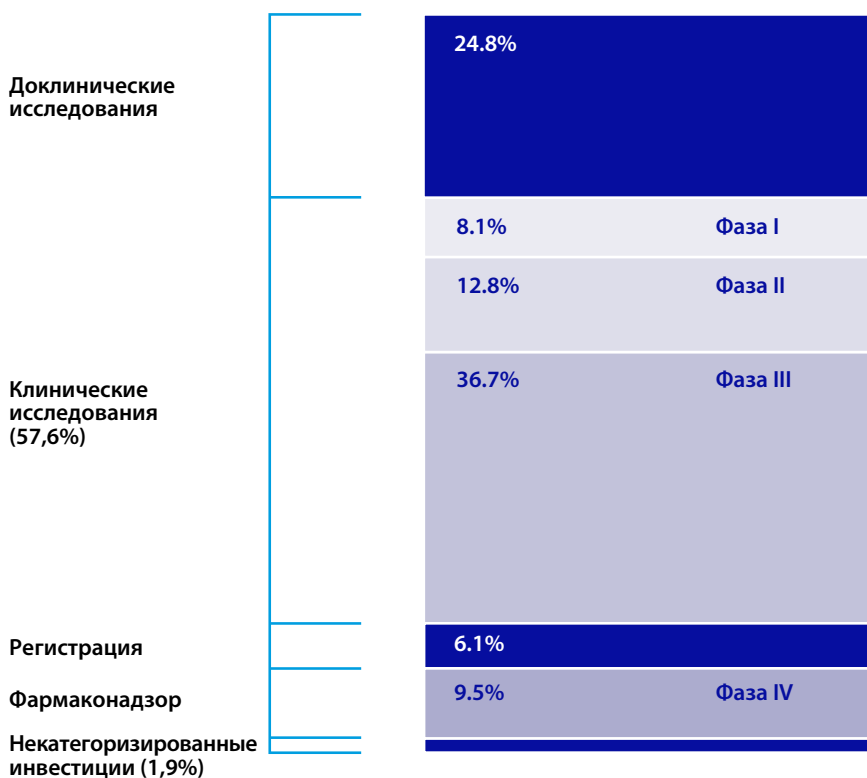


Рис. 7. Этапы распределения инвестиций в научные исследования (%)<sup>26</sup>

<sup>26</sup> EFPIA, The Pharmaceutical Industry in Figures Key Data 2012 (Brussels: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, 2012).  
 Источник: <http://www.efpia.eu/sites/www.efpia.eu/files/EFPIA%20Figures%202012%20Final.pdf>

	1999	2005	Изменения, %
Процедуры согласно протоколу клинического исследования (в среднем) (например, лабораторные исследования крови, стандартные обследования, рентгенологические исследования и т.д.)	96	158	65%
Продолжительность клинического исследования, дни	460	780	70%
Коэффициент отбора участников клинического исследования, % добровольцев, соответствующих критериям включения	75%	59%	-21%
Коэффициент удержания участников клинического исследования, % добровольцев, проходящих клиническое исследование до его полного завершения	69%	48%	-30%

**Табл. 1. Усложнение некоторых этапов клинических исследований в рамках R&D**<sup>27</sup>

Тем не менее, требования к клиническим исследованиям становятся все более строгими и трудновыполнимыми. Согласно некоторым оценкам, в периоды между 2000–2003 и 2004–2007 годами<sup>28</sup> для удовлетворения требований регулирующих органов в отношении дополнительных данных, подтверждающих представленные им в качестве заявки документы, количество клинических процедур было увеличено на 49%. Более строгие требования приводят к уменьшению количества потенциальных добровольцев, увеличению стоимости и степени сложности дизайна клинических исследований. Успех клинического исследования во многом зависит от отбора и удержания пациентов. За это же время количество критериев отбора участников клинических исследований увеличилось на 51%, что привело к уменьшению показателей отбора и удержания.<sup>29</sup>

Период патентной защиты на лекарственные препараты не соответствует продолжительности инновационных и регуляторных процессов. В большинстве стран патентная защита сохраняется на протяжении фиксиро-

ванного периода времени с момента изобретения продукта. Однако процессы разработки и регистрации нового продукта занимают значительное время. Это означает, что на практике период коммерческого обращения лекарственных препаратов значительно короче продолжительности действия патентной защиты. Например, заявки на получение патентов на представляющие интерес потенциальные низкомолекулярные препараты обычно выдаются на стадии обнаружения новой молекулы. Если патент выдается, период патентной защиты начинается с самых ранних стадий разработки новой молекулы. Однако эта молекула может быть выведена на рынок в виде лекарственного препарата не ранее чем через 9–13 лет.<sup>30</sup>

Несмотря на эти научные, экономические и регуляторные риски, в настоящее время фармацевтическая R&D индустрия занимается разработкой более чем 3000 новых молекул.<sup>31</sup> Помимо научных инноваций отрасль непрерывно изменяет свою бизнес-модель, например, путем заключения партнерств в целях сопротивления повышенному экономическому давлению.

<sup>27</sup> Tufts Center for the Study of Drug Development, "Growing protocol design complexity stresses investigators, volunteers", Impact Report 10, no. 1 (Jan/Feb 2008). Источник: [http://csdd.tufts.edu/files/uploads/jan-feb\\_impact\\_report\\_summary.pdf](http://csdd.tufts.edu/files/uploads/jan-feb_impact_report_summary.pdf)

<sup>28</sup> Tufts Center for the Study of Drug Development, "Rising Protocol Complexity, Execution Burden Varies Widely by Phase and TA", Impact Report 12, no. 3 (May/June 2010).

<sup>29</sup> Там же.

<sup>30</sup> См., например, вышеприведенный рис. 6 «Процесс регулирования производства фармацевтических продуктов».

<sup>31</sup> PhRMA, 2012 Pharmaceutical Industry Profile, op. cit.

### Инновационная экосистема

Научно-исследовательская фармацевтическая отрасль адаптируется к изменяющейся инновационной среде, пересматривая свой подход к инновационной деятельности. В частности, разработка новых лекарственных препаратов больше не является линейным процессом, как это могло быть в прошлом. Традиционно в процессе фармацевтических исследований и разработок участвовали одни и те же предприятия, которые практиковали пошаговый подход, не принимали во внимание деятельность других компаний и во многом зависели от исходных ресурсов на разных стадиях процесса. Такой процесс неизбежно привел к формированию инновационной модели типа «бум-спад», когда портфели инновационных продуктов то переполнялись многообещающими препаратами, то пу-

ствали. В настоящее время инновационный процесс становится все более повторяющимся (итеративным) (выполнение работ параллельно с непрерывным анализом полученных результатов и корректировкой предыдущих этапов работы, с повторяющимися циклами в каждой фазе разработки) и коллективным. Различные участники могут подключиться на любой стадии инновационного процесса. Например, компания может вести ранние стадии изобретения нового биомолекулярного продукта в сотрудничестве с другими частными фирмами. Результаты научной деятельности, связанной с картированием белков, могут быть использованы для определения дополнительных показаний. Цель проста: создание экосистемы для освоения общих знаний и обеспечения пациентов более эффективными жизненно важными лекарственными средствами.

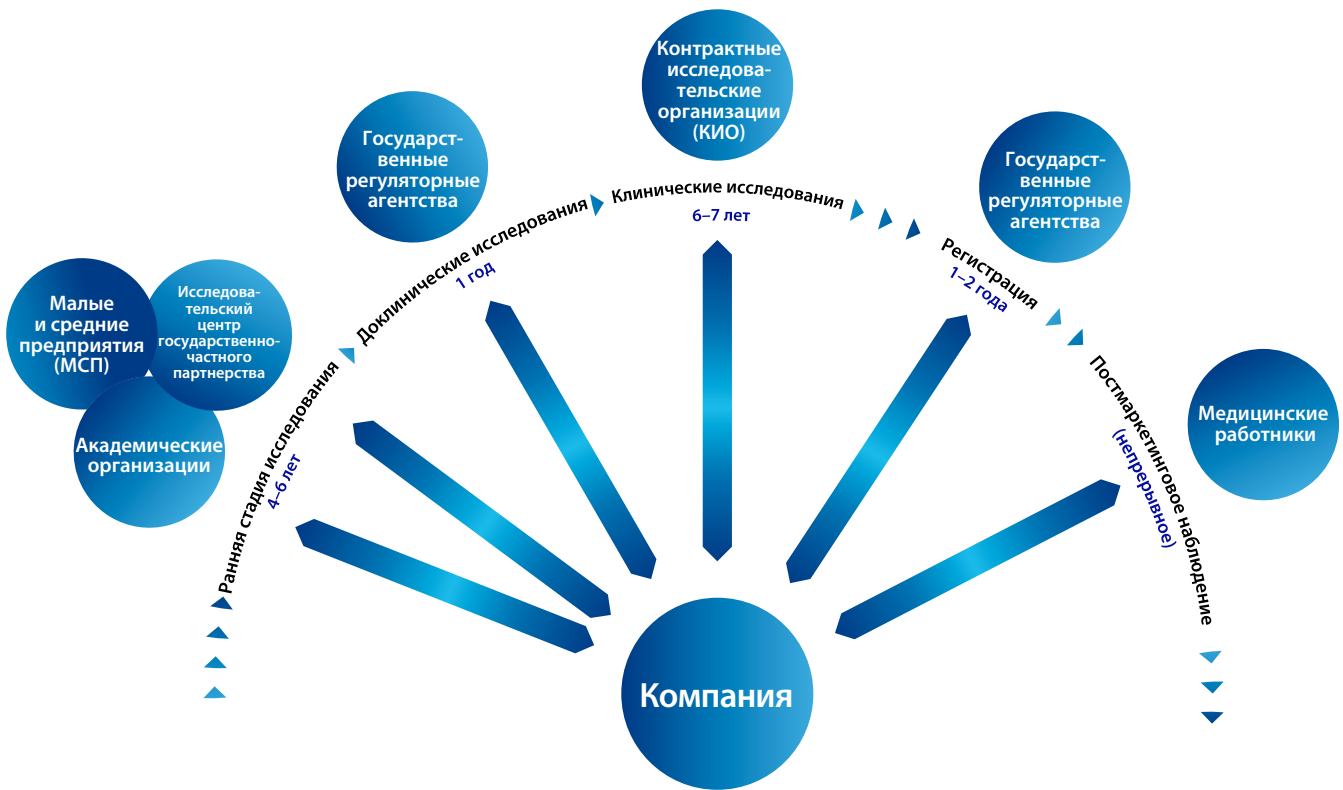


Рис. 8. Схема взаимодействий при R&D в фармацевтической отрасли

Научно-исследовательская экосистема ускоряет инновационный процесс, поскольку в ходе исследований и разработок могут использоваться ресурсы различных участников. В любой терапевтической области накоплен большой объем исследовательских данных и знаний. Однако отдельные исследовательские группы зачастую редко общаются между собой, что может приводить к дублированию научных изысканий. Государственные учреждения, научные исследовательские коллективы и даже конкурирующие компании могут принести друг другу пользу путем координирования исследовательских усилий. Например, компании могут сотрудничать через государственно-частные партнерства с целью проведения совместных исследований по определению биомаркеров, подходящих для контроля определенных терапевтических групп.<sup>32</sup> Аналогично конкурирующие компании могут разрабатывать совместные клинические исследования для увеличения их масштаба.<sup>33</sup> Все участвующие стороны извлекают для себя пользу на каждой стадии. Расходы значитель-

но сокращаются, поскольку их покрывает большое количество участников, а знания и уникальные разработки становятся общим достоянием.

Помимо создания сети инноваторов, инновационная экосистема диверсифицирует вклад разных сторон в исследования и разработки. Научно-исследовательская деятельность может быть направлена на определенные новые молекулы, лекарственные формы и показания. Молекулы могут разрабатываться для соединения с определенными белками, или же белки могут приводиться в соответствие с существующими молекулами. Например, изучение белковых взаимодействий может навести на мысль, что известная молекула оказывает и другие виды терапевтического воздействия. В таком случае традиционный научно-исследовательский процесс оборачивается вспять: вместо поиска новой молекулы для какого-либо показания, исследуется новое показание для применения известной молекулы.

### Консорциум по структурной геномике (SGC)

Это некоммерческая организация, которая содействует разработке новых лекарственных препаратов путем проведения доконкурентных исследований в области структурной химической биологии. SGC определяет и составляет схемы трехмерных структур человеческих белков, выбранных в качестве цели при разработке новых лекарственных средств. Изучение точной структуры белков организма человека позволяет получить важные данные для изобретения новых терапевтических продуктов.

Консорциум состоит из действующих исследовательских центров Университетов Торонто и Оксфорда и Каролинского института (Стокгольм). В настоящее время SGC финансируется такими компаниями, как GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Takeda Pharmaceutical, Pfizer, Novartis Research Foundation, Wellcome Trust и канадскими финансирующими организациями. С консорциумом SGC сотрудничают более 200 научных сотрудников из академических и отраслевых организаций, все партнеры заключили соглашение о предоставлении свободного доступа к данным этой ранней стадии исследований без каких-либо патентов или ограничений.

С более подробной информацией можно ознакомиться по адресу: <http://www.thesgc.org>

<sup>32</sup> См., например, Консорциум по биомаркерам. Источник: <http://www.biomarkersconsortium.org>

<sup>33</sup> См., например, Консорциум по структурной геномике. Источник: <http://www.thesgc.org>



# Новые задачи фармацевтических инноваций



## Новые задачи в разработке фармацевтических инноваций

Благодаря претворению теории в практику удалось добиться крупных научных достижений. Значимость наиболее интересных достижений очевидна, они влияют на нашу повседневную жизнь. Работая в диапазоне от архаичной синтетической органической химии до компьютерного моделирования генома, фармацевтическая индустрия участвует в жизни практически любого человека. Основным вкладом отрасли является предполагаемое увеличение продолжительности жизни людей. Даже такие ранние достижения фармотрасли, как открытие и внедрение инсулина и пенициллина, привели к значительному росту и продолжительности, и качества жизни.

Однако многие открытия еще только предстоит сделать. Научно-исследовательская фармацевтическая отрасль применяет различные технологии и процессы для изучения перспективных терапевтических областей. Например, благодаря сотрудничеству с государственными учреждениями были получены многообещающие биоинформационные данные, которые могут быть использованы для составления схемы взаимодействий «белок – молекула». Сочетание плодотворного сотрудничества с возможностями современных компьютерных технологий повышает эффективность процесса исследований и разработок, что позволяет обеспечивать пациентов более инновационными лекарственными препаратами и вакцинами.

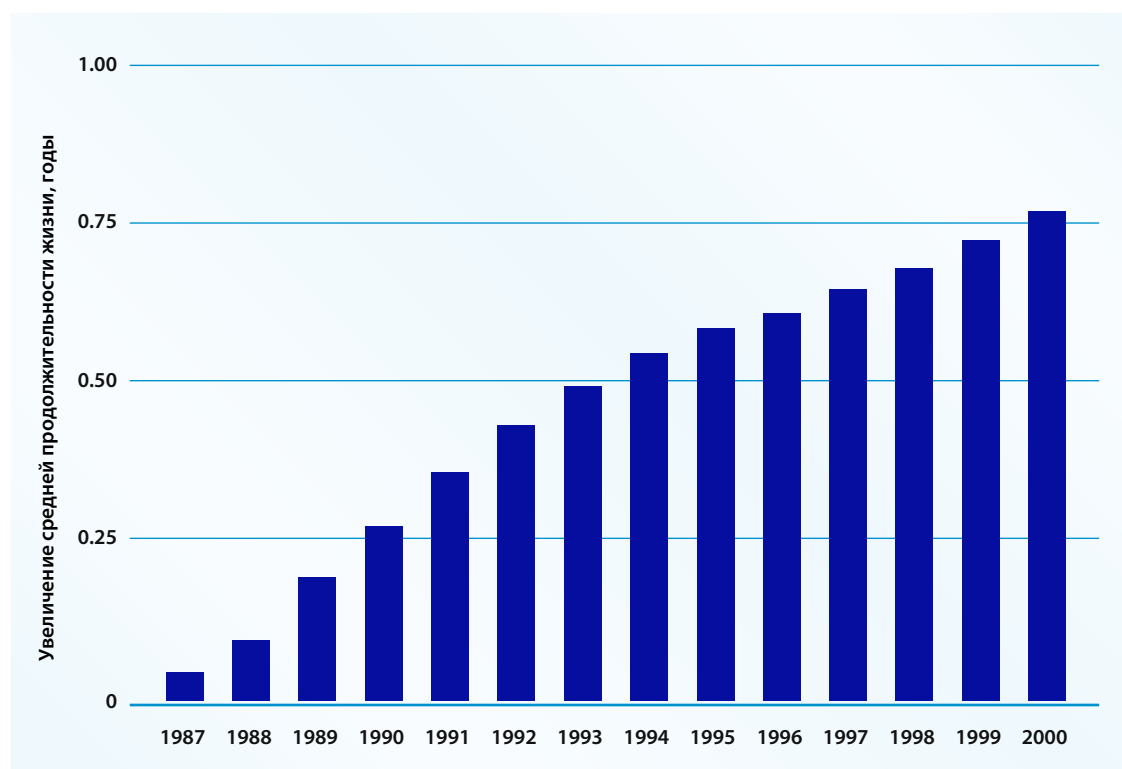


График 3. Чистый прирост продолжительности жизни человека за период 1987–2000 гг.<sup>34</sup>

<sup>34</sup>Frank R. Lichtenberg, "The Impact of New Drug Launches on Longevity: Evidence from Longitudinal, Disease-level Data from 52 Countries, 1982-2001", International Journal of Health Care Finance and Economics 5, no. 1 (2005): 47-73.



## Методы исследований

Развитие инноваций в фармацевтике зависит от четкого понимания механизма заболевания. Крупные научные достижения, включая открытие модели двойной спирали ДНК в 1953 году и последовательности человеческого генома в 2001 году, радикальным образом изменили наше представление об организме человека и наследственной предрасположенности к заболеваниям. Достижения в области геномики, протеомики и химии позволяют ученым получить представление о молекулярных механизмах развития заболеваний человека.

Разработка и совершенствование новых лекарственных препаратов напоминает процесс создания ключа, за исключением того, что не существует ни оригинала, с которого можно было бы снять копию, ни подробного представления о механизме замка, который нужно открыть. Целью фармацевтических продуктов является взаимодействие с определенными белками человека. Получение представления о молекулярной структуре целевых протеинов и моделирование предполагаемых молекулярных взаимодействий позволяет ученым контролировать и использовать сложные взаимоотношения между биологическими сигнальными путями и лекарственными средствами. Данные по структуре белка позволяют получить представление о том, как молекулярный «ключ» (лекарственный препарат) может быть подогнан к протеиновому «замку».

При разработке генетических карт ученые полагаются на методы визуализации, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) и рентгеноструктурный анализ. Применение вычислительных методов к таким картам помогает определить структуру белка. Карты экспрессии генов помогают установить характеристики конкретной структуры на молекулярном уровне. Например, многие гиполипидемические препараты ингибируют ферменты (протеины), необходимые для производства холестерина. Карта экспрессии генов таких ферментов позволяет ученым находить предполагаемые участки взаимодействия. Затем может быть разработана или подобрана молекула, соответствующая определенному участку взаимодействия.

В ходе ранних фармацевтических исследований столь изощренные технологические методы были недоступны. До разработки вычислительных моделей ученые практиковали метод проб и ошибок. Лекарственные препараты и белковые взаимодействия изучались вручную, а результаты исследований фиксировались. В случае обнаружения терапевтического эффекта исследование молекулы продолжалось.

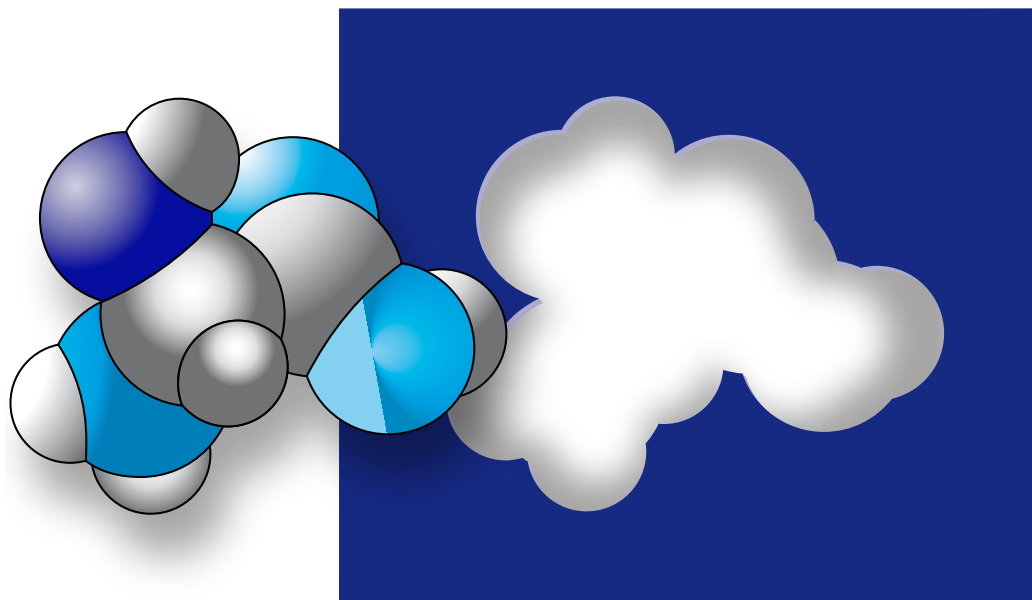


Рис. 9. Лекарственный препарат должен соответствовать целевому белку так же, как ключ замку

Появление вычислительных методов коренным образом изменило процесс конструирования низкомолекулярных препаратов. Ученые используют базы данных соединений, содержащие информацию о потенциальных соответствиях молекулярных соединений и белков, проводят компьютерный анализ вероятных вариантов взаимодействия этих молекул с выбранным белком и создают трехмерные схемы взаимодействия молекул и белков. Эти схемы позволяют увидеть молекулярную структуру, оказывающую оптимальное действие на целевой белок.<sup>35</sup>

Более того, методы геномики и визуализации позволяют идентифицировать биологические маркеры или биомаркеры. Биомаркеры являются объективными индикаторами биологических сигнальных путей или патогенетических процессов. Они играют особенно важную роль на стадии клинических исследований научно-исследовательского процесса. Определение биомаркера важно при изучении фармакологических ответов на лекарственный препарат, поскольку биомаркеры позволяют проводить количественную оценку результатов. Биомаркеры бывают как простыми, так и сверхсложными. Например, артериальное давление (АД) является относительно простым биомаркером для оценки состояния сердечно-сосудистой системы. Отклонения от нормальных показателей могут указывать на наличие внешнего воздействия на сердечно-сосудистую систему. В таких случаях применение сердечно-сосудистого препарата обосновано желанием стабилизировать АД. Такие биологические маркеры могут использоваться на любой стадии процесса исследований и разработок с целью оценки степени риска, наличия и прогрессирования заболеваний, а также эффективности лекарственных средств.<sup>36</sup>

Определение биомаркеров является важным шагом R&D процесса в сфере фармацевтики, так как для проведения клинических исследований необходимы данные по эффективности, качеству и безопасности. Чем выше специфичность определенного биомаркера по отношению к сигнальному пути заболевания, тем более тщательно ученые могут отслеживать и оценивать эффективность лечения.<sup>37</sup> Однако идентификация оптимального биомаркера представляет собой достаточно сложную задачу. Существует большое количество заболеваний, включая злокачественные опухоли и системные заболевания, для которых еще не найдены подхо-

дящие биомаркеры. Фармацевтическая R&D индустрия посвящает значительный объем научно-исследовательских работ изучению сигнальных путей различных заболеваний с целью выявления подходящих биомаркеров.<sup>38</sup>

За возникающими трудностями следуют инновационные решения. Научные задачи отрасли в основном включают в себя изучение терапевтических взаимодействий на молекулярном уровне. Другими словами, для создания ключа сначала необходимо изучить замок. Иногда этот процесс приводит к научным и экономическим затруднениям, поскольку точное определение биомаркеров оказывает не прямое влияние на исследования: в некоторых случаях способ изучения терапевтического взаимодействия понятен, однако сам лекарственный препарат еще не разработан. Целью инновационных экосистем является предотвращение таких затруднений путем привлечения различных игроков на разных стадиях научно-исследовательского процесса. Таким образом, поиск биомаркеров можно осуществлять в сотрудничестве с академическим учреждением, визуализацию целевого протеина проводить в рамках доконтурного консорциума, а саму молекулу разработать своими силами.

Далее представлен обзор нескольких последних научных достижений отрасли.

## **Инновации, влияющие на глобальное здравоохранение**

Технологические достижения в области исследований и разработок предоставили множество перспективных направлений изучения методов более эффективного предупреждения и лечения заболеваний. Неуклонно растет ассортимент новых фармакологических продуктов, предназначенных для лечения различных заболеваний, начиная от рака и заканчивая психическими и неврологическими нарушениями. В то же время изучение каждой из этих областей является весьма трудоемким процессом с технологической точки зрения. Ученые сталкиваются с новыми задачами на молекулярном уровне, поскольку таргетная терапия заболеваний требует более высокой специфичности. Кроме того, отдельные фармацевтические компании часто специализируются в узких терапевтических областях, так как изучение разных заболеваний требует определенных знаний и технологий.

<sup>35</sup> Roche, "Innovation and Technologies", 2012. Источник: [http://www.roche.com/innovation\\_and\\_technologies.htm](http://www.roche.com/innovation_and_technologies.htm)

<sup>36</sup> Roche, Biotechnology – New Directions in Medicine (Basel, Switzerland: F. Hoffman-La Roche, 2008). Источник: [http://www.roche.com/biotechnology\\_new\\_directions\\_in\\_medicine.pdf](http://www.roche.com/biotechnology_new_directions_in_medicine.pdf)

<sup>37</sup> Там же.

<sup>38</sup> Jackie Hunter and Susie Stephens, "Is Open Innovation the Way Forward for Big Pharma?"

<sup>39</sup> Nature Reviews Drug Discovery 9, no. 2 (February 2010): 87-88.

## Неинфекционные заболевания

Неинфекционные заболевания (НИЗ) все в большей мере обременяют пациентов и системы здравоохранения разных стран.<sup>39</sup> По имеющимся прогнозам, к 2025 году мировая экономика потратит примерно 35 триллионов долларов на борьбу с НИЗ.<sup>40</sup> Согласно некоторым оценкам, только в Соединенных Штатах Америки онкологические заболевания привели к снижению ВВП на 18,2 миллиарда долларов из-за снижения/потери трудоспособности по причине болезни и еще на 112 миллиардов долларов в связи с затратами на лечение заболеваний, закончившихся летальным исходом.<sup>41</sup>

В связи с растущим медицинским и экономическим бременем этих заболеваний фармацевтическая R&D индустрия разрабатывает в настоящее время более 2400 новых лекарственных препаратов для лечения рака, диабета, заболеваний сердца и бронхиальной астмы.<sup>42</sup> Исследовательские стратегии направлены на преодоление научных проблем, связанных с неинфекционными заболеваниями, в частности на молекулярном уровне.

Одной из наиболее важных задач является определение основных причин возникновения НИЗ. Особенно сложен поиск уникальных биомаркеров для конкретных заболеваний. Например, исследование методов лечения ревматоидного артрита – аутоиммунного заболевания, при котором иммунная система поражает суставы, – все еще не сдвинулось с мертвой точки, так как не было найдено биомаркера, подходящего для количественной оценки эффективности лекарствен-

ных препаратов. Поэтому процесс исследований и разработок в этой области в основном ориентирован на поиск подходящего белка, который может быть использован для диагностики и контроля заболевания у больших групп пациентов.<sup>43</sup> Помимо поиска биомаркеров отрасль достигла значительного прогресса в области лекарственных средств, замедляющих рост раковой опухоли или уничтожающих раковые клетки. Многие компании используют визуализационные и компьютерные технологии для изучения механизмов, лежащих в основе заболеваний. Это позволило достичь некоторых биотерапевтических успехов в области лечения рака. Теперь врачам дана возможность лечить некоторые виды рака так же, как и хронические заболевания.<sup>44</sup> Однако рак остается одной из крупнейших мировых медицинских проблем. Ожидается, что к 2030 году смертность от рака составит примерно 12 миллионов человек в год.<sup>45</sup>

Другие научно-исследовательские направления также представляются перспективными. Существенная польза может быть получена от внедрения порядка 300 разрабатываемых в настоящий момент лекарственных препаратов для лечения кардио- и цереброваскулярной патологии. Согласно оценкам, в США применение препаратов для контроля АД и уровня холестерина уже привело к снижению числа смертей на 28% от соответствующих заболеваний за период с 1997 по 2007 год.<sup>46</sup> Эти инновационные лекарственные препараты обладают значительными преимуществами по сравнению с инвазивной сердечно-сосудистой хирургией и выжидательной тактикой.

	Фаза I	Фаза II	Фаза III	Оценка регуляторными органами	Всего
<b>Рак</b>	654	795	208	25	<b>1682</b>
<b>ХОБЛ и бронх. астма</b>	34	68	26	3	<b>131</b>
<b>ССЗ</b>	117	150	74	16	<b>357</b>
<b>Сахарный диабет</b>	91	107	58	20	<b>276</b>

Табл. 2. Лекарственные препараты, разрабатываемые для лечения НИЗ<sup>47</sup>

<sup>39</sup> A recent study found that 80% of all NCD deaths worldwide occur in low- and middle-income countries. D.E. Bloom et al., The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases (Geneva: World Economic Forum, 2011). Источник: [http://www3.weforum.org/docs/WEF\\_Harvard\\_HE\\_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases\\_2011.pdf](http://www3.weforum.org/docs/WEF_Harvard_HE_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases_2011.pdf)

<sup>40</sup> Bruce Heilbruth, "Double Burden", Development Asia, no. 11 (December 2011).

<sup>41</sup> Dan Greenberg et al., "When Is Cancer Care Cost-Effective? A Systematic Overview of Cost-Utility Analyses in Oncology", Journal of the National Cancer Institute 102, no. 2 (January 2010): 82–88.

<sup>42</sup> IFPMA, Framework for Action on NCDs – 2011-12 Progress Report (Geneva: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations, 2012).

<sup>43</sup> Там же. В некоторых случаях одно и то же молекулярное соединение может быть использовано по нескольким показаниям. Если информация по фазе исследования не была раскрыта, соединения, официально зарегистрированные как проходящие фазу 1 / 2 исследований, были отнесены к фазе 2. Соединения, официально зарегистрированные как проходящие фазу 2 / 3 исследований, были отнесены к фазе 3.

<sup>44</sup> Bayer HealthCare Pharmaceuticals, "Small and Large Molecules: Drugs on a Chemical and Biological Basis", 2012. Источник: <http://www.bayerpharma.com/en/research-and-development/technologies/small-and-large-molecules/index.php>

<sup>45</sup> AstraZeneca, "Focus on Disease", 2012. Источник: <http://www.astrazeneca.com/Research/Focus-on-disease>

<sup>46</sup> PhRMA, "Heart Disease and Stroke", 2012. Источник: <http://www.phrma.org/research/heart-disease-stroke>

<sup>47</sup> IFPMA, Ending Neglected Tropical Diseases (Geneva: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations, 2012). Источник: <http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2012/IFPMA-NTD-NewLogoJUNE2.pdf>

## Психические и неврологические расстройства

В настоящее время одной из ключевых терапевтических областей являются психические и неврологические расстройства (ПНР).<sup>48</sup> Эти заболевания, включая болезнь Альцгеймера, депрессию, аутизм, биполярное расстройство и синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), составляют одну из наиболее сложных научно-исследовательских задач, поскольку неврологические сигнальные пути изучены недостаточно хорошо и подходящие биомаркеры еще не найдены. Однако потребность в лечении этих болезней весьма высока. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый четвертый человек столкнется с психическим расстройством на какой-либо стадии жизни. Согласно текущим американским прогнозам, предполагается, что к 2050 году до 16 миллионов американцев будут страдать от болезни Альцгеймера по сравнению с 5,4 миллиона человек в настоящее время, а годовой объем расходов на лечение достигнет 1,1 триллиона долларов.<sup>49</sup>

Количество лекарственных препаратов для лечения ПНР увеличилось за последнее время, однако из-за сложной природы психических расстройств большая часть препаратов приводит к нарушению физиологических функций<sup>50</sup> и приносит незначительное системное улучшение. В связи с этим подобным препаратам едва удается лишь маскировать симптомы расстройства. Процесс разработки лекарственных средств в этой области идет медленно, так как терапевтические механизмы, как правило, являются весьма сложными, а частота возникновения ПНР крайне плохо освещается в СМИ. Кроме того, существуют значительные экономические барьеры по сравнению с другими терапевтическими областями. Например, коэффициент успешной регистра-

ции значительно ниже, а период рассмотрения заявки регуляторными органами на 35% длиннее.<sup>51</sup>

Сбор информации о лицах, страдающих от таких заболеваний, является одной из ключевых задач при разработке лекарственных препаратов для лечения ПНР. Во многих странах подобные заболевания ассоциируются с клеймом позора, поэтому многие пациенты не обращаются за помощью. Кроме того, симптомы зачастую трудно диагностировать вследствие медленного прогрессирования заболевания. Например, при болезни Паркинсона уровень дегенерации остается достаточно низким в течение более чем 10 лет. Заболевание у пациентов может протекать практически бессимптомно, так как на протяжении длительного периода времени оно в незначительной мере поражает двигательные функции и зрение.<sup>52</sup> Многие пациенты считают такие изменения возрастными или обусловленными стрессом, поэтому они откладывают визит к врачу до тех пор, пока заболевание не переходит в позднюю стадию. Считается, что многие ПНР являются наследственными заболеваниями, однако определение групп риска и поиск биомаркеров, необходимых для проведения клинических исследований, являются весьма сложными задачами, учитывая отсутствие данных по группам пациентов.

Процесс разработки лекарственных средств для лечения этих заболеваний также является непростым, поскольку строение целевого органа – головного мозга – все еще недостаточно изучено. Прошло всего 50 лет с тех пор, как ученые начали понимать биологические процессы, лежащие в основе психических и неврологических расстройств. Разработка лекарственных препаратов для лечения этих заболеваний требует тесного междисциплинарного сотрудничества, так как для постановки диагноза ПНР клинические специалисты зачастую должны вести наблюдение за симптомами пациента, а не отслеживать и оценивать биомаркеры.

<sup>48</sup> World Health Organization, "Mental Disorders Affect One in Four People", 2001. Источник: [http://www.who.int/whr/2001/media\\_centre/press\\_release/en/index.html](http://www.who.int/whr/2001/media_centre/press_release/en/index.html)

<sup>49</sup> Alzheimer's Association, 2012 Alzheimer's Disease Facts and Figures (Chicago: Alzheimer's Association, 2012). Источник: [http://www.alz.org/downloads/facts\\_figures\\_2012.pdf](http://www.alz.org/downloads/facts_figures_2012.pdf)

<sup>50</sup> PhRMA, "Collaborations Between Public and Private Sector Are Critical to Advance Alzheimer's Research", 2012. Источник: <http://www.phrma.org/media/releases/collaborations-between-public-and-private-sector-are-critical-to-advance-alzheimers-research>

<sup>51</sup> Tufts Center for the Study of Drug Development, "Pace of CNS Drug Development and FDA Approvals Lags Other Drug Classes", Impact Report 14, no. 2 (April 2012). Источник: [http://csdd.tufts.edu/files/uploads/mar-apr\\_2012\\_ir\\_summary.pdf](http://csdd.tufts.edu/files/uploads/mar-apr_2012_ir_summary.pdf)

<sup>52</sup> Boehringer-Ingelheim, "Fact Sheet: Parkinson's Disease (PD)", 2012. Источник: [http://www.boehringeringelheim.com/content/dam/internet/opu/com\\_EN/document/01\\_news/factsheets/factsheet\\_parkinsons\\_disease.pdf](http://www.boehringeringelheim.com/content/dam/internet/opu/com_EN/document/01_news/factsheets/factsheet_parkinsons_disease.pdf)

Достижения в области молекулярных исследований психических заболеваний привели к разработке новых лекарственных препаратов и вакцин, включая вакцины, способные предотвращать самые разные заболевания, начиная с болезни Альцгеймера и заканчивая кокаиновой зависимостью.<sup>53</sup> Многие из этих препаратов целенаправленно воздействуют на определенные молекулярные сигнальные пути, лежащие в основе данных болезней. Один из таких препаратов, разрабатываемых для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), нормализует процессы

передачи химических сигналов в головном мозге, что позволяет нейронам взаимодействовать должным образом. Другое средство, разрабатываемое для лечения депрессии, защищает центральную нервную систему от повреждений, связанных с воздействием хронического стресса, при помощи собственных нервных стволовых клеток пациента.<sup>54</sup> В целом исследовательские работы способствовали созданию около 200 инновационных лекарственных средств для профилактики и/или лечения ПНР.<sup>55</sup>



**График 4. Лекарственные препараты для лечения психических заболеваний на стадии клинических исследований<sup>56</sup>**

<sup>53</sup>PhRMA, "Medicines in Development for Mental Illnesses", 2010. Источник: <http://www.phrma.org/sites/default/files/422/mental2010.pdf>; PhRMA, "Collaborations Between Public and Private Sector Are Critical to Advance Alzheimer's Research", op. cit.

<sup>54</sup>PhRMA, Medicines in Development for Mental Illnesses, op. cit.

<sup>55</sup>PhRMA, "Nearly 200 Medicines in Development for Mental Illnesses", op. cit.

<sup>56</sup>PhRMA, Medicines in Development for Selected Mental Illnesses and Addictive Disorders (Washington DC: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2012).

## Инфекционные заболевания

В середине XX века считалось, что инфекционные заболевания остались в прошлом. Со значительной частью детских инфекций удалось справиться благодаря массовой вакцинации, бактериальные инфекции можно было взять под контроль с помощью «чудодейственных препаратов», таких как пенициллин. Кроме этого, значительно улучшились и жизненные условия благодаря технологическим достижениям индустриализации. Однако спустя полвека инфекционные заболевания продолжают представлять значительную угрозу.<sup>57</sup> Одни лишь сезонные вспышки гриппа уносят более чем 250 000 жизней ежегодно.<sup>58</sup>

Сохранение высоких показателей заболеваемости обусловлено механизмом передачи инфекций. Известно, что инфекционные заболевания передаются бактериями и вирусами. Эти возбудители объявляют войну иммунной системе инфицированного пациента. Лекарственные препараты помогают человеку, воздействуя на патогены или усиливая иммунный ответ. Однако патогены могут мутировать и со временем вырабатывать устойчивость к препаратам.

Помимо распространенных бактериальных инфекций озабоченность вызывает и растущая подверженность более редким болезням. Возбудители приобретают резистентность к антибиотикам и противовирусным препаратам. Борьба с вирусами, такими как ВИЧ, пандемические штаммы вируса гриппа, тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС, или атипичная пневмония), требует значительных усилий в области исследований и разработок. В целом существует два варианта лечения: вакцины и лекарственные средства.

## Профилактика: вакцины

Вакцины с упреждением защищают организм от инфекционных заболеваний, «обучая» иммунную систему человека борьбе с определенным возбудителем. Механизм, лежащий в основе действия вакцин, направлен на стимуляцию иммунного ответа организма с целью обнаружения и уничтожения внедрившихся антигенов. Антигены представлены уникальными поверхностными белками патогенов, вызывающих инфекционные заболевания. В ответ на вакцинацию иммунная система вырабатывает антитела, нейтрализующие антиген. Если данный антиген повторно попадет в организм в результате инфицирования, организм готов ответить

достаточным количеством антител для контроля заболевания.<sup>59</sup>

Разработка эффективных вакцин является сложным процессом, так как подбор антител и антигенов требует высокой степени специфичности. Кроме того, процесс осложняется наличием большого количества антигенов, соответствующих одному и тому же патогену, и быстрой эволюцией генетической структуры патогенов. В силу естественных мутаций характеристики антигенов изменяются и образуются новые «штаммы» патогенов. Существующие вакцины, которые были эффективны против вирусов до мутаций, могут оказаться неэффективными.

После идентификации конкретного штамма исследователи приступают к получению нужных антител и разработке состава вакцины. Большая часть исследований и разработок вакцины посвящена созданию поливалентных вакцин, одна инъекция которых способна создать защиту от нескольких патогенных штаммов. Увеличение срока годности вакцины также является важной задачей, поскольку, как правило, биологические препараты подвержены быстрой деградации. Это особенно актуально для отдаленных регионов, где не всегда существует возможность хранить препараты в холоде или поддерживать определенную температуру.

Помимо этого достигнут определенный прогресс в разработке новых систем доставки и методов производства вакцин. Благодаря внедрению новых технологий процесс вакцинации стал менее болезненным и более гигиеничным. Например, традиционную в/м вакцинацию против очередной сезонной вспышки гриппа можно заменить интраназальным или подкожным введением вакцины. Это значительно упрощает вакцинацию детей и больших групп населения, поскольку интраназальный и подкожный методы введения являются менее инвазивными.

В целом процесс исследований и разработки вакцин подразумевает использование различных ресурсов. Разработка требует идентификации нужных штаммов, производства штамм-специфических антигенов, разработки состава лекарственной формы и системы доставки антигенов, а также способа хранения вакцины. Все это требует согласованных усилий национальных органов здравоохранения, государственных научных учреждений и частных научно-исследовательских объединений.

<sup>57</sup>World Health Organization, World Health Statistics (Geneva: World Health Organization, 2012). Источник: [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2012/en/index.html](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en/index.html)

<sup>58</sup>World Health Organization, "Influenza (Seasonal)", Fact Sheet No. 211, April 2009. Источник: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>

<sup>59</sup>College of Physicians of Philadelphia, "The History of Vaccines: The Future of Immunization", 2012. Источник: <http://www.historyofvaccines.org/content/articles/future-immunization>

## Вакцины против сезонного гриппа

Штаммы вируса сезонного гриппа определяются по поверхностным антигенам. Каждая сезонная вспышка обусловлена специфическим штаммом, а мутации способствуют появлению новых. Для создания эффективных вакцин ученые должны не только получить эффективные антитела, но и спрогнозировать ожидаемый в конкретный сезон штамм вируса.

Сотрудничество в области инноваций помогает бизнесу и государственным организациям в сфере здравоохранения прогнозировать характер эпидемии. С периодичностью 1 раз в полгода проводят идентификацию не менее трех штаммов вируса гриппа для адекватной подготовки к сезону вакцинации. Этот процесс подразумевает сбор информации и прогнозов от различных национальных органов здравоохранения. Кроме того, на основании данных о предполагаемых мутациях текущих штаммов могут быть идентифицированы пандемические штаммы.

С более подробной информацией можно ознакомиться по адресу: <http://www.ifpma.org/global-health/influenza>

## Лечение: лекарственные средства

После контакта человека с возбудителем и заражения проводить вакцинацию уже поздно. Известно, что разработка вакцин для большого количества инфекционных заболеваний представляет собой сложный процесс, так как патогены активно мутируют, делая вакцины неэффективными. Впрочем, для купирования симптомов или лечения инфекционных заболеваний можно использовать другие лекарственные препараты. Основной научной проблемой в этом классе лекарственных препаратов является составление схемы молекулярной структуры патогенов. Цель – уничтожить возбудителя заболевания или остановить его репли-

кацию. Так же как и при изобретении новых препаратов, для производства эффективного лекарственного средства требуется полное представление о целевом белке.

Патогены могут стать резистентными к антимикробным препаратам (РАМП). РАМП развивается в том случае, если микробы, вызывающие инфекционные заболевания (грибы, бактерии, вирусы), вырабатывают устойчивость к лекарственным средствам, разработанным для лечения этих заболеваний. Эффективные лекарственные препараты могут оказаться абсолютно бесполезными против устойчивых микробов. Прямым следствием развития резистентности является увеличение риска смертности от инфекционных заболеваний.<sup>60</sup>

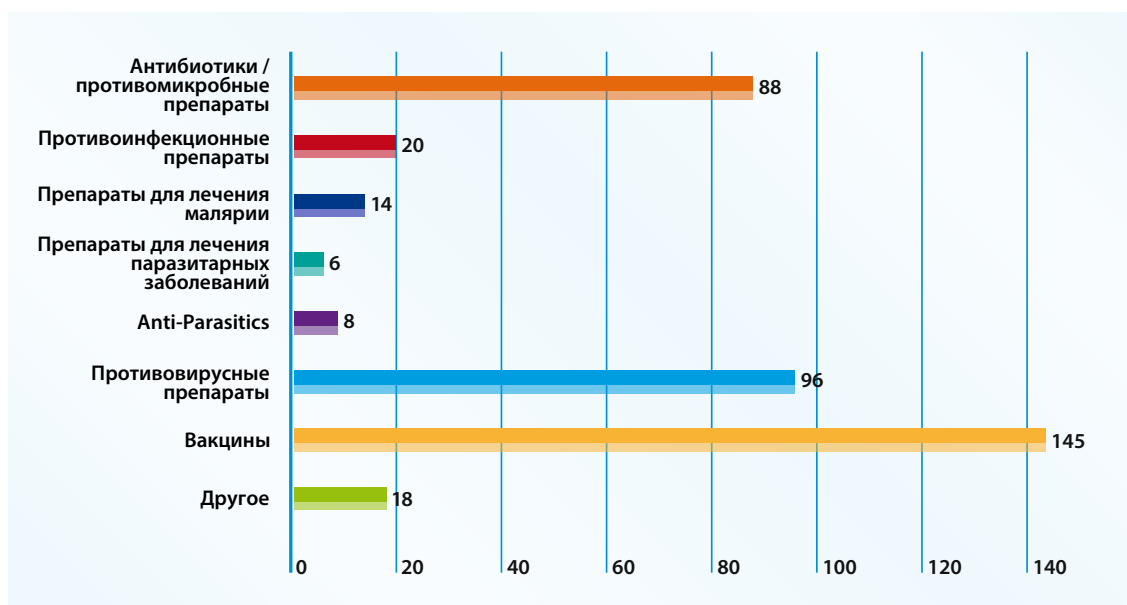


График 5. Лекарственные препараты, разрабатываемые для лечения инфекционных заболеваний<sup>61</sup>

<sup>60</sup>David Heymann, "Resistance to Anti-Infective Drugs and the Threat to Public Health," Cell 124, no. 4 (February 24, 2006): 671–675.

<sup>61</sup>PhRMA, Medicines in Development for Infectious Diseases, (Washington DC: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2010). Источник: <http://www.phrma.org/research/medicines-development-infectious-disease>

Медицинские и научные сообщества узнали о риске РАМП вскоре после открытия пенициллина.<sup>62</sup> Однако в течение некоторого времени происходило распространение лишь самых устойчивых штаммов бактерий, тогда как в отношении остальных лекарственных препараты были по-прежнему эффективны. Растущий уровень распространения резистентности зависит от нескольких факторов: ошибочный диагноз, избыточное лечение, ненадлежащее применение лекарственных препаратов, – все это приводит к появлению резистентных штаммов микроорганизмов.<sup>63</sup> Другими словами, ненадлежащее применение противомикробных препаратов привело к росту селективного отбора и таким образом способствовало появлению микробных штаммов с РАМП.<sup>64</sup>

Фармацевтическая R&D индустрия активно разрабатывает различные решения с целью преодоления ограничений противомикробных препаратов предыдущих поколений. Научно-исследовательские работы были переориентированы с антибиотиков широкого спектра действия на узконаправленные лекарственные препараты. В отличие от антибиотиков, разрушающих клеточные стенки бактерий вне зависимости от штамма, действие новых лекарственных средств направлено на определенные штаммы патогенов.<sup>65</sup> Другие научно-исследовательские подходы направлены на подавление ключевых репродуктивных процессов. Такой подход значительно снижает вероятность развития РАМП, поскольку объектом воздействия становится не сам ми-

кроб, а среда, в которой он размножается.<sup>66</sup> Несмотря на то что такие подходы показали многообещающие лабораторные результаты, проведение клинических исследований в этой сфере затруднено в связи с относительной недоступностью пациентов с инфекциями, вызванными резистентными штаммами.<sup>67</sup>

Еще одна примечательная область исследований инфекционных заболеваний связана с разработкой лекарственных препаратов против ВИЧ. Существующие препараты позволяют пациентам контролировать заболевание и вести нормальный образ жизни. На самом деле антиретровирусные препараты, препятствующие процессу репликации ВИЧ, оказались настолько эффективными, что при определении концентрации ВИЧ в образцах крови в ходе стандартной оценки вирусной нагрузки зачастую получали отрицательные результаты.<sup>68</sup> Однако, несмотря на успешный контроль ВИЧ, лекарственные препараты все-таки не уничтожают вирус. Уничтожение вируса затруднено, поскольку ВИЧ остается в клетках в состоянии покоя и создает постоянный риск рецидива заболевания.

В настоящее время проводятся разнонаправленные исследования ВИЧ. Ученые уделяют особое внимание лекарственным препаратам и методам генной терапии, способным устранять вирус из клеток или уничтожать фрагменты ВИЧ, поддерживать вирус в состоянии покоя или выводить фрагменты вируса из инфицированных пациентов.<sup>69</sup>

## Партнерство в области изучения резистентности к антимикробным препаратам (РАМП)

Инновационная лекарственная инициатива (IMI) – партнерство, целью которого является содействие сотрудничеству между государственными и частными научно-исследовательскими организациями. Это совместное предприятие Европейского союза (ЕС) и Европейской федерации фармацевтических производителей и ассоциаций (EFPIA). Оно занимается исследованиями и разработкой лекарственных препаратов против микробов с резистентностью к антимикробным препаратам (РАМП). В рамках Седьмой рамочной программы Европейской комиссии в исследовательскую деятельность IMI был инвестирован 1 миллиард евро, такой же объем средств инвестируют компании – члены EFPIA, общий объем инвестиций составит 2 миллиарда евро.

IMI развивает кооперативную инновационную экосистему, которая объединяет ученых государственных и частных компаний. В 2012 году IMI инициировало исследовательскую программу по изучению резистентности к антимикробным препаратам РАМП под названием «Борьба с резистентностью к антимикробным препаратам – новые препараты вместо неэффективных (ND4BD)». Целью программы является содействие сотрудничеству между разными игроками для изучения существующих и разработки новых лекарственных препаратов для борьбы с РАМП.

С более подробной информацией можно ознакомиться по адресу: <http://www.imi.europa.eu>.

<sup>62</sup> Julian Davies and Dorothy Davies, "Origins and Evolution of Antibiotic Resistance", *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 74, no. 3 (September 1, 2010): 417–433; Stuart Levy and Bonnie Marshall, "Antibacterial Resistance Worldwide: Causes, Challenges and Responses", *Nature Medicine* 10 (2004): S122–S129.

<sup>63</sup> Davies and Davies, "Origins and Evolution of Antibiotic Resistance", op. cit.

<sup>64</sup> Heymann, "Resistance to Anti-Infective Drugs and the Threat to Public Health", op. cit.

<sup>65</sup> European Commission, "Antimicrobial Resistance", 2012. Источник: [http://ec.europa.eu/health/antimicrobial\\_resistance/policy/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/policy/index_en.htm)

<sup>66</sup> Levy and Marshall, "Antibacterial Resistance Worldwide", op. cit.

<sup>67</sup> The Economist, "Drugmakers and Antibiotics: The Path of Least Resistance", *The Economist*, May 12, 2012. Источник: <http://www.economist.com/node/21554542>.

<sup>68</sup> AVERT, "A Cure for AIDS", 2011. Источник: <http://www.avert.org/cure-for-aids.htm>

<sup>69</sup> IFPMA, Overview of Research-Based Pharmaceutical Industry Contributions to the Health-Related UN MDGs (Geneva: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations, September 2010).



## Забываемые тропические болезни

Забываемые тропические болезни представляют серьезную медицинскую проблему, от которой страдает примерно один миллиард человек в странах с низким уровнем доходов. Многие из этих заболеваний, такие как лепра, лимфатический филяриоз (филяриатоз) и лейшманиоз, характерны для сельских регионов африканского континента к югу от Сахары и слаборазвитых городов стран Азии и Латинской Америки с низким уровнем доходов. Такие заболевания часто вызывают тяжелые симптомы, приводят к длительной нетрудоспособности, уродствам, нарушению развития организма в детском возрасте и смерти. Не далее как в 2006 году забываемые тропические болезни уносили примерно 534 000 жизней в год.<sup>70</sup>

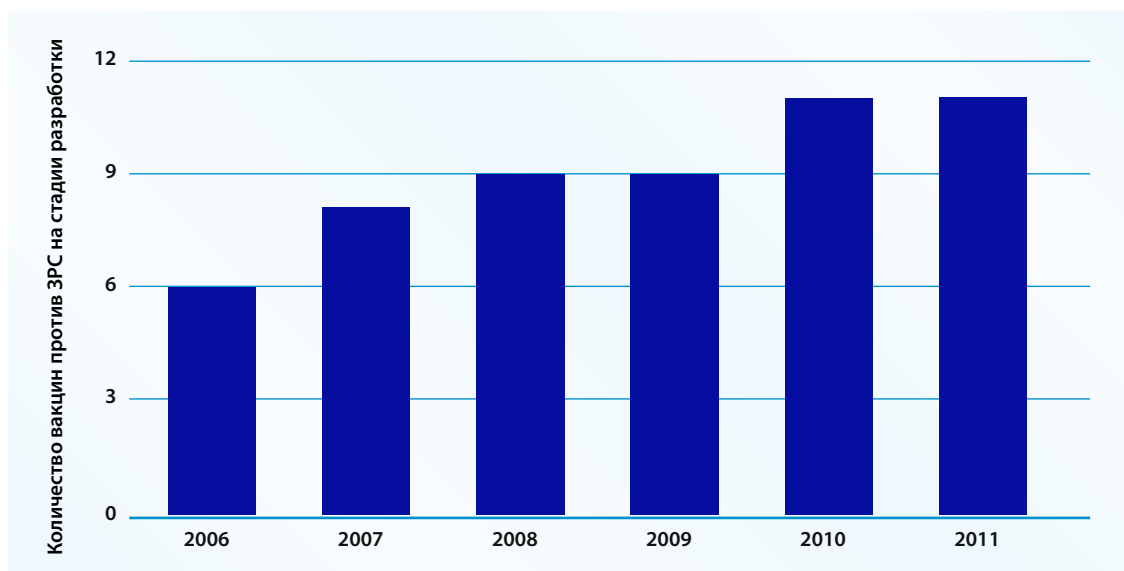
Многолетние трудности в исследовательской области и дефицит финансирования привели к недостатку эффективных лекарственных и профилактических препаратов. Однако географические и специфические медицинские задачи заставляют фармацевтическую индустрию разрабатывать новые лекарственные средства и вакцины.

Многие забываемые тропические болезни в большей мере поражают детей, поэтому одним из исследовательских приоритетов является разработка вакцин, которые обеспечат их иммунитетом. В настоящее время на ста-

дии разработки находятся 11 вакцин против заболеваний в развивающихся странах: пять из них предназначены для защиты от малярии,<sup>71</sup> заболевания, которое уносит более чем 650 000 жизней в год.<sup>72</sup>

За последнее время было сделано несколько крупных научных открытий, что привело к разработке новых вакцин, действие которых направлено именно против заболеваний и штаммов, преобладающих в развивающихся странах. На одно из таких заболеваний, пневмококковую инфекцию, приходится 18% смертельных случаев среди детей в развивающихся странах. От осложнений заболевания, таких как пневмония, менингит или сепсис,<sup>73</sup> ежегодно погибает более полумиллиона детей в возрасте младше пяти лет. Существует более 90 штаммов бактерии, вызывающей это заболевание. До появления в 2011 году конъюгированной пневмококковой вакцины, специально разработанной для серотипов, распространенных в развивающихся странах, в наличии имелись только вакцины, предназначенные для штаммов, встречающихся в развитых странах.<sup>74</sup>

Важное препятствие в разработке вакцин против таких заболеваний заключается в том, что многие болезни являются весьма сложными и требуют особого внимания к теоретическим исследованиям для получения подробного представления о механизмах их развития. Малярия, вызываемая малярийными плазмодиями (р), является именно таким заболеванием.



**График 6. Вакцины, разрабатываемые для лечения заболеваний в развивающихся странах, 2006–2011 гг.**<sup>75</sup>

<sup>70</sup>World Health Organization, *Neglected Tropical Diseases: Hidden Successes, Emerging Opportunities* (Geneva: World Health Organization, 2006).

<sup>71</sup>IFPMA, *Pharmaceutical Industry R&D for Diseases of the Developing World: Status Report* (Geneva: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations, November 2011). Источник: [http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Global%20Health/NTDs/Status\\_RnD\\_for\\_DDW\\_Nov2011.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Global%20Health/NTDs/Status_RnD_for_DDW_Nov2011.pdf)

<sup>72</sup>World Health Organization, "Malaria," Fact Sheet No. 94, April 2012. Источник: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/>

<sup>73</sup>Anjali Nayar, "Pneumococcal Vaccine Rolls Out in Developing World", *Nature*, February 11, 2011. Источник: <http://www.nature.com/news/2011/110211/full/news.2011.89.html>

<sup>74</sup>GAVI Alliance, *Pneumococcal Disease Fact Sheet* (Geneva: GAVI Alliance, 2011). Источник: <http://www.gavialliance.org/library/publications/gavi-factsheets/factsheet--pneumococcal-disease/>

<sup>75</sup>IFPMA, *Pharmaceutical Industry R&D for Diseases of the Developing World: Status Report* (Geneva: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations, November 2011). Источник: [http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Global%20Health/NTDs/Status\\_RnD\\_for\\_DDW\\_Nov2011.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Global%20Health/NTDs/Status_RnD_for_DDW_Nov2011.pdf)

Профилактику малярии можно осуществлять при помощи эффективных мер контроля, таких как противомоскитные сетки и инсектициды. Заболевание может быть излечено с помощью существующих лекарственных препаратов, но разработка вакцины является единственным способом обеспечения действительно универсальной защиты для уязвимых групп населения путем ограничения передачи паразита.

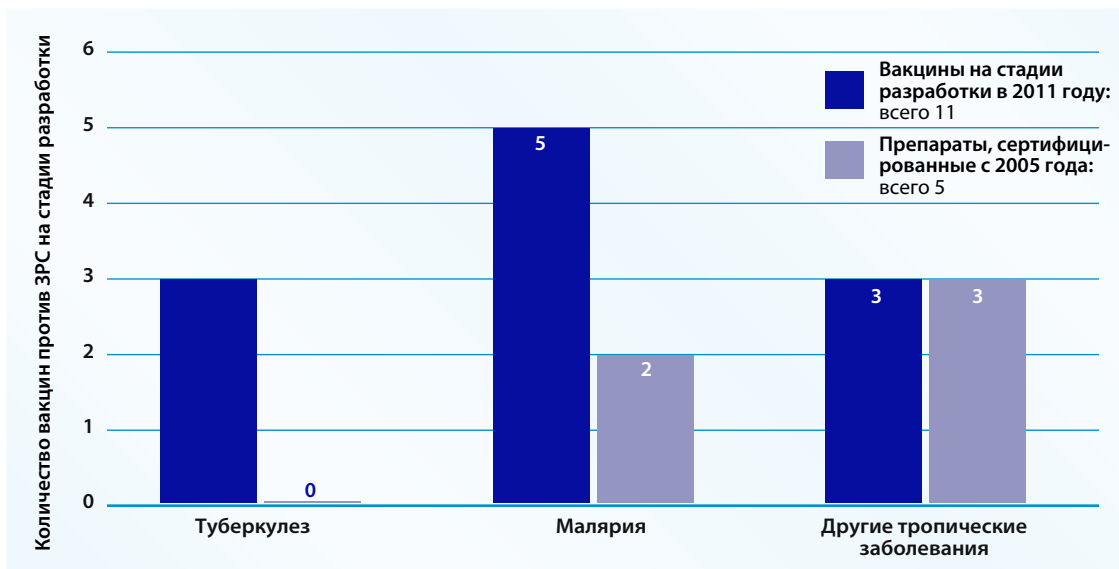
До недавнего времени казалось, что создание вакцины невозможно, поскольку плазмодий имеет сложный жизненный цикл и активно использует различные стратегии сокрытия от иммунной системы в клетках человеческого организма.<sup>76</sup> Однако сотрудничество между организацией PATH Malaria Vaccine Initiative и компанией GlaxoSmithKline помогло вывести на III фазу клинических исследований потенциальную вакцину, для производства которой используется ослабленный цельный паразит. В отличие от предыдущих попыток разработки вакцин против малярии применение ослабленного цельного паразита позволило ученым разорвать цикл инфекции.<sup>77</sup>

Разработка лекарственных препаратов для лечения забытых тропических заболеваний связана с определенным количеством пересекающихся проблем. Для лечения некоторых заболеваний, таких как тропическая лихорадка, вообще не существует препаратов, в то время как препараты для лечения других болезней, включая лейшманиоз и сонную болезнь, были разра-

ботаны много лет назад, но характеризуются сложными путями введения, тяжелыми побочными эффектами, значительной длительностью лечения и развитием к ним устойчивости. Например, применение препаратов предыдущего поколения для лечения лейшманиоза требует 15–30-дневного периода госпитализации с проведением парентерального (искусственного) кормления или внутривенного лечения.<sup>78</sup> Ожидается, что разрабатываемые в настоящее время пероральные препараты смогут сократить период времени, которое пациенты вынуждены проводить вне своей работы и семьи.

Фармацевтическая отрасль является лидирующим источником финансирования исследований и разработок в области забытых тропических болезней, на нее приходится 16,4% от общего объема инвестиций. В 2010 году фарминдустрия стала единственным сектором, не сократившим объем финансирования.<sup>79</sup>

В настоящее время в стадии разработки находятся 374 единицы лекарственных препаратов и вакцин<sup>80</sup> для лечения заболеваний, преимущественно встречающихся в развивающихся странах.<sup>81</sup> Однако 58% разрабатываемых продуктов приходится на три терапевтические области – малярию, туберкулез и ВИЧ. Ожидается, что такой неравномерный подход к финансированию будет изменен, поскольку фармацевтическая индустрия выделила большой объем средств на изучение других забытых тропических заболеваний.



**График 7. Разрабатываемые и разрешенные к применению вакцины для профилактики ряда заболеваний в развивающихся странах<sup>82</sup>**

<sup>76</sup>Chrissie Giles, "Why Don't We Have a Malaria Vaccine?" Wellcome Trust, 2005. Источник: [http://malaria.wellcome.ac.uk/doc\\_WTX033040.html](http://malaria.wellcome.ac.uk/doc_WTX033040.html)

<sup>77</sup>GlaxoSmithKline, "First Results from Ongoing Phase III Trial Show Malaria Vaccine Candidate, RTS,S\* Reduces the Risk of Malaria by Half in African Children Aged 5 to 17 Months", Press Release, October 18, 2011. Источник: <http://www.gsk.com/media/pressreleases/2011/2011-pressrelease-676305.htm>.

<sup>78</sup>IFPMA, Pharmaceutical Industry R&D for Diseases of the Developing World: Status Report, op. cit.

<sup>79</sup>Mary Moran et al., Neglected Disease Research and Development: Is Innovation Under Threat? (London: Policy Cures, December 2011). Источник: [http://www.policycures.org/downloads/g-finder\\_2011.pdf?bcsi\\_scan\\_9688b637a46568db=0&bcsi\\_scan\\_filename=g-finder\\_2011.pdf](http://www.policycures.org/downloads/g-finder_2011.pdf?bcsi_scan_9688b637a46568db=0&bcsi_scan_filename=g-finder_2011.pdf)

<sup>80</sup>173 продукта являлись лекарственными препаратами (46% от всех продуктов) и 201 продукт – вакцинами (54% от всех продуктов).

<sup>81</sup>Elizabeth Ponder and Melinda Moree, Developing New Drugs and Vaccines for Neglected Diseases of the Poor (San Francisco: BIO Ventures for Global Health, March 2012). Источник: <http://www.bvgh.org/LinkClick.aspx?fileticket=h6a0cJK9drg%3d&tabid=91>

<sup>82</sup>IFPMA, Pharmaceutical Industry R&D for Diseases of the Developing World Status Report (Geneva: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations, November 2011).

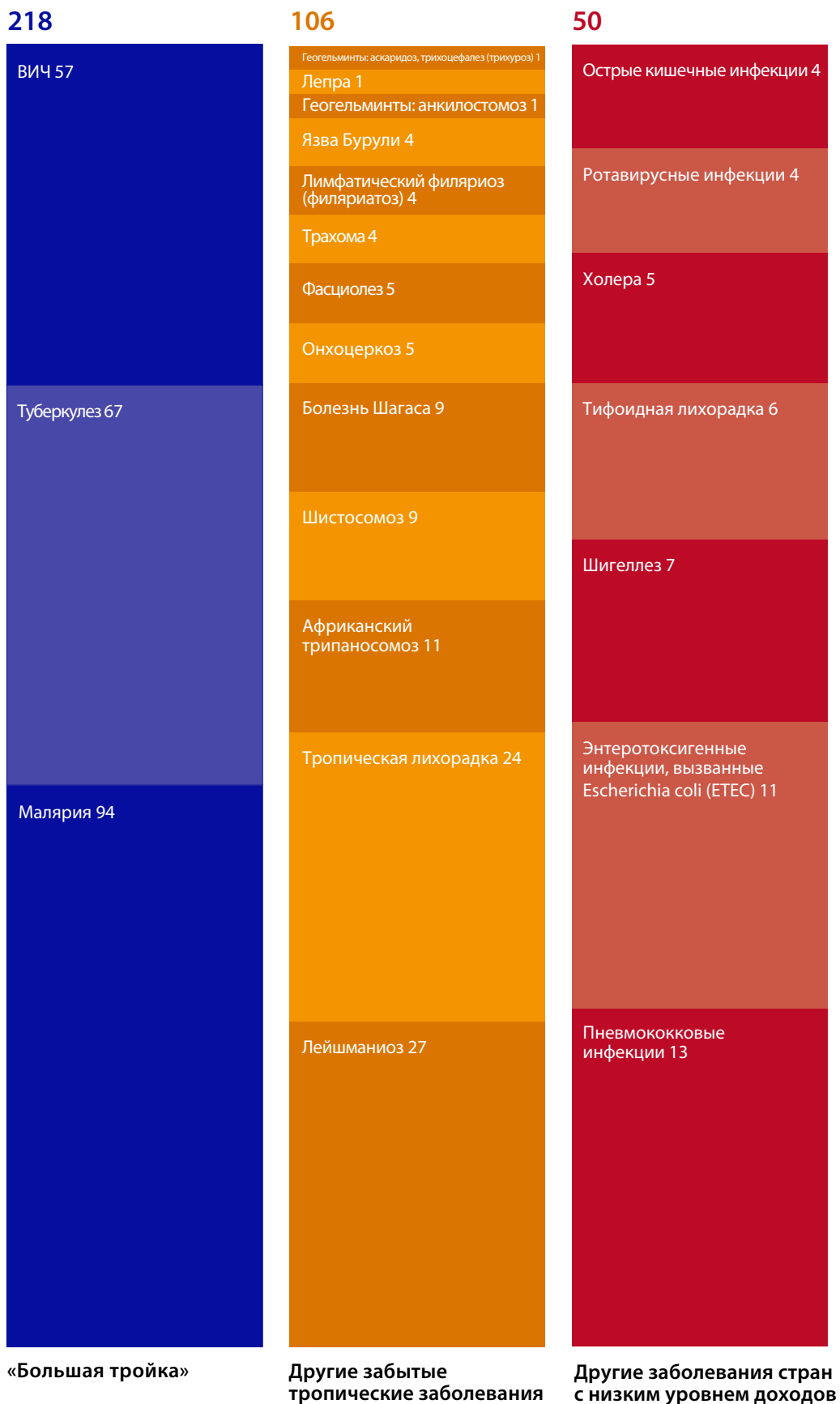


Рис. 10. Обзор R&D по различным терапевтическим областям<sup>83</sup>

<sup>83</sup> Там же.

Особо важную роль для дальнейшего развития этого направления играет подписание представителями фарминдустрии в 2012 году Лондонской декларации по забытым тропическим болезням. Она нацелена на девять тропических болезней,<sup>84</sup> на долю которых приходится более 90% всех случаев ЗТБ в мире. Совместно с фондом Билла и Мелинды Гейтс, правительствами США и Великобритании, международными организациями фармацевтическая отрасль инвестирует значительные средства в борьбу с тропическими болезнями. Помимо обещания безвозмездно предоставить более 14 миллиардов упаковок лекарственных препаратов в период с 2011 по 2020 год отрасль взяла на себя обязательства по содействию партнерским отношениям и увеличению объема финансирования с целью достижения контроля или полного уничтожения ЗТБ.<sup>85</sup>

Еще одним подтверждением ответственного подхода отрасли является создание различных исследовательских центров, деятельность которых посвящена забытым тропическим болезням. Многие центры создают условия для сотрудничества государственных и частных научно-исследовательских организаций, в то время как другие компании интегрируют такие научно-исследовательские процессы в свою деятельность.

### **Всемирная организация интеллектуальной собственности (ВОИС): Re:Search – объединение организаций государственного и частного секторов**

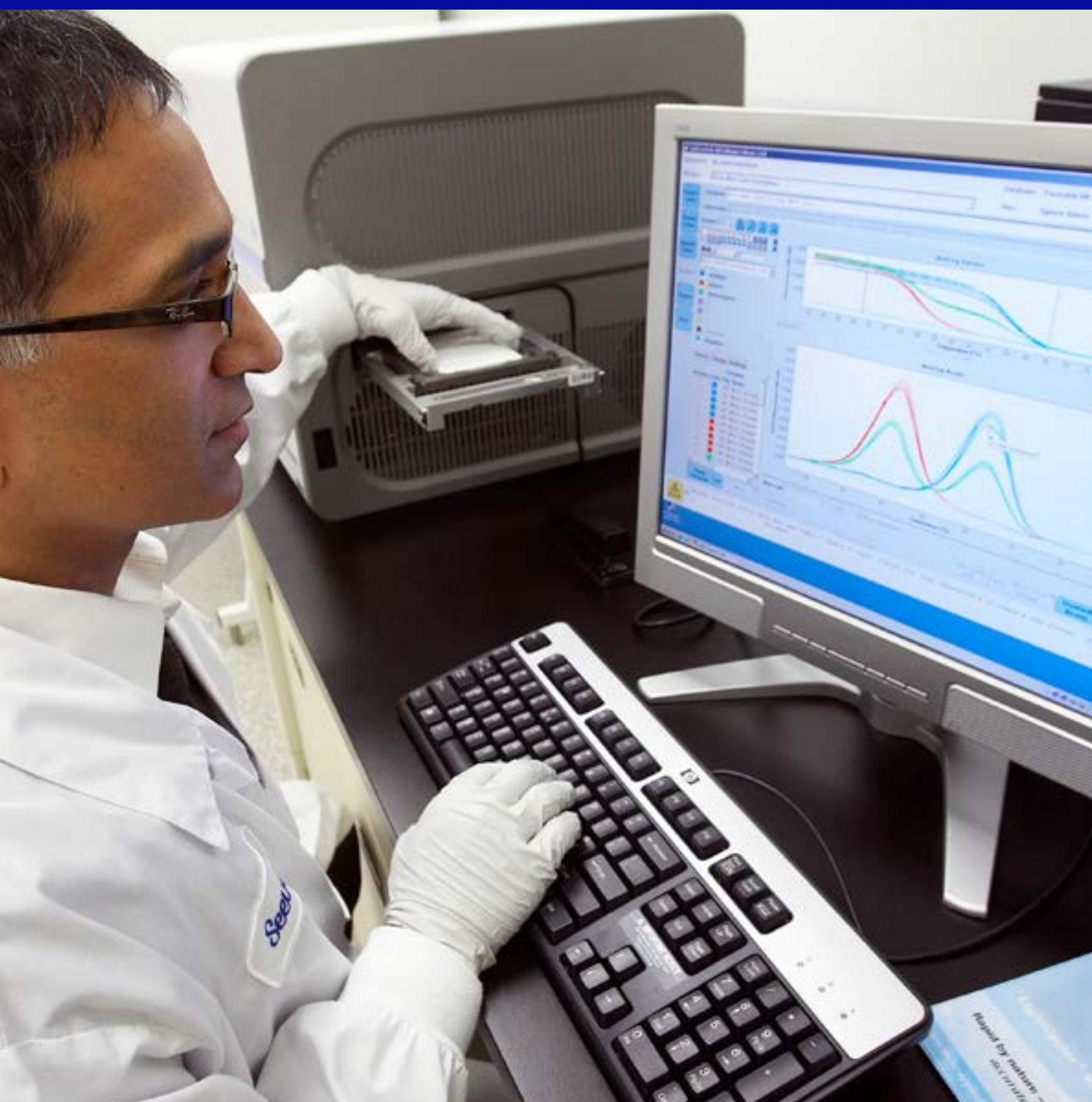
Осознавая необходимость продвижения в исследованиях забытых тропических болезней, в 2011 году благодаря усилиям нескольких мировых ведущих фармацевтических компаний, Всемирной организации интеллектуальной собственности (ВОИС) и Центра венчурных биоинициатив в интересах мирового здравоохранения был создан проект ВОИС: Re:Search. Он предоставляет доступ к интеллектуальной собственности по фармацевтическим веществам, технологиям и, что важнее всего, уникальным наработкам и данным по исследованиям и разработкам в области лечения забытых тропических болезней, туберкулеза и малярии. Обладая доступной для поиска, открытой базой данных по существующим объектам и ресурсам интеллектуальной собственности, проект ВОИС: Re:Search содействует заключению новых партнерских отношений и оказывает поддержку организациям, проводящим исследования в области лечения забытых тропических болезней, что в конечном итоге улучшает качество жизни наиболее нуждающихся слоев населения.

С более подробной информацией можно ознакомиться по адресу: <http://www.wipo.int/research/en>

<sup>84</sup> Девять тропических заболеваний, на долю которых приходится более 90% всех случаев ЗТБ в мире, включают в себя онхоцеркоз, африканский трипаносомоз, болезнь Шагаса, лимфатический филяриатоз, геогельминтозы, шистосомоз, лепру, фасциолез и трахому.

<sup>85</sup> IFPMA, Research-Based Pharmaceutical Industry Pledges 14 Billion Treatments to Help End Nine Neglected Tropical Diseases (Geneva: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations, January 2012). Источник: [http://www.ifpma.org/fileadmin/content/News/2012/IFPMA\\_Ending\\_neglected\\_tropical\\_diseases\\_January2012.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/News/2012/IFPMA_Ending_neglected_tropical_diseases_January2012.pdf)

# *Содействие формированию инновационной среды*



## Содействие формированию инновационной среды

Прогресс в области медицины – это продукт инновационных экосистем, которые помогли создать инновации в областях с высокой степенью риска. Инновации не будут внедряться без соблюдения определенных условий, таких как привлечение самых высококвалифицированных экспертов, политическая и финансовая стабильность, а также нормативно-правовая база, защищающая и поощряющая инновации. У всех стран имеется определенный потенциал в области развития инноваций и улучшения инновационных процессов.<sup>86</sup>

Правительства могут способствовать устранению системных ошибок, приводящих к проблемам в процессе R&D. Недавнее исследование показало, что развивающиеся страны занимают выгодное положение с точки зрения принятия мер, поскольку развитие инноваций

стимулируется ранним внедрением национальных моделей, связывающих различных акционеров.<sup>87</sup> Известно, что четыре из десяти стран – лидеров в «Глобальном индексе инноваций» имеют доходы ниже среднего уровня.<sup>88</sup>

Одним из способов развития инвестиционного потенциала страны является приведение в соответствие факторов развития и привлечения.<sup>89</sup> Факторы развития – это отечественные вклады в виде обеспечения доступа к трудовым ресурсам и рынку капитала. Факторы привлечения включают в себя стабильное политическое управление, системы интеллектуальной собственности, а также регуляторный контроль. В совокупности баланс факторов развития и привлечения формирует среду, благоприятную для развития инноваций.



Рис. 11. Факторы, формирующие инновационную среду<sup>91</sup>

<sup>86</sup> Soumitra Dutta (ed.), The Global Innovation Index 2012: Stronger Innovation Linkages for Global Growth (Fontainebleu, France: INSEAD, 2012).  
Источник: <http://www.globalinnovationindex.org/gii/GII%202012%20Report.pdf>

<sup>87</sup> INSEAD, "Release of The Global Innovation Index 2012: Switzerland Retains First-Place Position in Innovation Performance", press release, July 3, 2012.  
Источник: <http://insead-global-innovation-index-2012.blogspot.co.uk/p/press-release.html>

<sup>88</sup> Там же.

<sup>89</sup> Charles River Associates, Policies that encourage innovation in middle-income countries (Boston, MA: Charles River Associates, 2012).

<sup>90</sup> Там же.

## Местные факторы, влияющие на темпы развития инноваций

В распоряжении правительств есть ряд стимулов для привлечения и удержания зарубежных, а также развития отечественных инноваций. Эффективная политика может помочь объединить частные, государственные и академические ресурсы путем направления исследований в русло борьбы с определенными болезнями. Ниже даны примеры реализации политики, направленной на развитие инноваций.

## Политическая стабильность, эффективное управление и прозрачность

Существует тесная связь между потенциалом развития инноваций, политической стабильностью и эффективным управлением. Предсказуемый процесс выработки политики, в особенности политики в области промышленности и здравоохранения, помогает облегчить инновационным фармацевтическим компаниям выход на отечественные рынки, тем самым снижая инвестиционные риски. Эффективное государственное управление помогает подготовить и облегчить выход на открытые рынки, а также создать стабильную среду для развития инноваций.

## Полноценные рынки капитала

Доступ на полноценные рынки капитала является основным фактором, определяющим наличие у компаний достаточных ресурсов для инвестирования в развитие инноваций. Исследования и разработки в фармацевтической индустрии являются особенно дорогостоящими и требуют значительных вложений в течение длительных периодов времени для финансирования высоких стандартов качества и обеспечения безопасности, лежащей практики организации производства и человеческого капитала.

Компаниям необходимо знать, что они могут получить доступ как к отечественным, так и к зарубежным источникам инвестиций. Для того чтобы компенсировать негативное влияние факторов, связанных с долгосрочным характером и высокими рисками R&D в фармацевтике, правительства могут снизить риски нехватки капитала путем предоставления преференций, таких как налоговые льготы, сокращая или отменяя тарифные ограничения на импортируемые материалы, используемые для производства лекарственных средств, а также устанавливая четкие и стабильные правила как для иностранных, так и для отечественных инвесторов.<sup>92</sup>

## Учебные центры и высококвалифицированные кадры

Развитие инноваций базируется на знаниях; уровень образования и человеческий капитал находятся в центре всех научно-исследовательских проектов. Страны с сильными системами образования обычно характеризуются развитым научно-исследовательским сектором, а также высоким уровнем развития инноваций. Например, Германия стала лидером в сфере фармацевтических инноваций в начале XX века благодаря развитому кластеру университетов с сильными позициями в таких важных областях знаний, как органическая химия, фармакология и бактериология.<sup>93</sup>

Инвестиции в образование и возможности проведения исследований стали особенно важными в связи с глобализацией исследований и разработок. Информационные и коммуникационные технологии дают исследователям возможность сотрудничать друг с другом удаленно или работать над проектами за пределами стран их проживания.

Инвестиции в образование всех уровней могут внести вклад в долгосрочное развитие инноваций. Академический обмен стал особенно важным фактором в построении сетей по распространению знаний. Благоприятная государственная политика также крайне важна с точки зрения свободного перемещения научных сотрудников и других экспертов.

Вследствие своей зависимости от возможности привлечения лучших мировых специалистов фармацевтическая индустрия стала ключевым игроком с точки зрения развития кадров в странах с низким и средним уровнем доходов посредством поддержки исследовательских центров, предоставления стипендий, а также обучения специалистов в определенных областях, таких как международные стандарты контроля качества.

<sup>92</sup> См, например, соглашения о «взаимном нулевом» подходе в Уругвайском раунде Всемирной торговой организации. Источник: <http://www.ustr.gov/trade-topics/industry-manufacturing/industry-initiatives/pharmaceuticals>

<sup>93</sup> Basil Achilladelis and Nicholas Antonakis, "The Dynamics of Technological Innovation: The Case of the Pharmaceutical Industry", Research Policy 30, no. 4 (April 2001): 535–588.

## Специальная программа по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических болезней (СПТБ)

Опыт, приобретенный в рамках данной программы, является бесценным для студентов, планирующих продолжать заниматься исследованиями и разработками в области биофармацевтики. Получая поддержку от фонда Билла и Мелинды Гейтс, семь фармацевтических компаний приглашают исследователей из стран с низким и средним уровнем доходов принять участие в специализированных клинических научно-образовательных программах в области различных болезней, таких как рак, болезнь Шагаса, лихорадка Денге, малярия, а также африканский трипаносомоз. После завершения учебы по программе исследователи возвращаются на родину, имея достаточные знания для того, чтобы играть главные роли в проектах, целью которых является создание новых вакцин и лекарственных средств.

Дополнительную информацию можно найти по адресу: <http://partnerships.ifpma.org>

## Рациональные регуляторные стандарты

В силу инновационного характера все процессы в фармацевтической индустрии, включая разработку, промышленное производство и дистрибуцию лекарственных препаратов находятся под неусыпным контролем регуляторных органов. Целью такого контроля является обеспечение благополучия пациентов через высокий уровень качества, эффективности и безопасности производимых лекарственных средств. На стадии исследований и разработок правительства требуют от инновационных компаний регулярного представления научных данных, достаточных для демонстрации безопасности и эффективности лекарств, для их регистрации. После предоставления всей необходимой информации соответствующие национальные органы власти принимают решение о том, может ли данное средство быть зарегистрировано и выпущено на локальный рынок.

Эффективный контроль должен не тормозить развитие инноваций, а предоставлять рекомендации по организации и реализации исследований и разработок. Если эти рекомендации нечеткие, то инновационные и производственные процессы могут замедлиться, поскольку разработчики никогда не знают заранее, закончатся ли их усилия выводом на рынок инновационного лекарственного препарата.

Неопределенность стоит дорого и является барьером с точки зрения эффективности. Как уже было сказано в предыдущих разделах, фарминдустрия находится под

влиянием многих факторов неопределенности и регуляторные неясности и противоречия не должны стать одним из подобных отягощающих факторов.

В руках регуляторных органов находится судьба каждого нового препарата. Одним из эффективных для правительства способов привлечения инвестиций в фарминдустрию является принятие строгих международных или локальных регуляторных стандартов. Подобные стандарты гарантируют определенность и эффективность процессов.

Например, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) отвечает за выдачу регистрационных удостоверений на все лекарственные препараты в Соединенных Штатах. Как и многие национальные регулирующие органы, FDA требует предоставления прогнозных данных по планируемым исследованиям и разработкам, производственному процессу и дистрибуции. Помимо этого, Управление обеспечивает поддержку в распространении регуляторных требований путем учреждения дополнительных офисов в странах с высокой концентрацией научно-исследовательской и производственной деятельности. Известно, что на долю зарубежных компаний приходится значительная часть поступающих в Управление заявок на регистрацию новых лекарственных препаратов из групп антиретровирусных и противомаларийных препаратов.



## Эксклюзивность данных

Для определения качества, эффективности и безопасности лекарственных средств регуляторные органы полагаются на данные, предоставленные инновационными компаниями-заявителями. Предоставление данных часто происходит параллельно с исследованиями и разработками. Данные исследований, подтверждающие безопасность и эффективность новых молекул, лекарственная форма и показания к применению предоставляются на всех стадиях исследований и разработок. Исследователи заранее не знают, приведет ли их работа к созданию конкурентоспособного медицинского препарата, но даже «неудачная» исследовательская работа (которая не приводит к выпуску отвечающего требованиям рынка продукта) может быть с течением времени переосмыслена и исследована в дальнейшем для создания нового лекарственного препарата. Таким образом, данные по разработкам и исследованиям, а также дополнительная документация, предоставляемая в регуляторные органы, является формой интеллектуальной собственности. Без должных мер предосторожности другие участники рынка могут получить конкурентное преимущество, используя данные, предоставленные компанией-инноватором.

Многие правительства применяют срок защиты данных, дающий инноваторам, т.е. компаниям-заявителям,

поставляющим информацию, время для компенсации расходов на научно-исследовательскую деятельность. В течение предоставленного периода эксклюзивности данных другие компании не могут использовать аналогичные данные для подачи заявок на регистрацию своих лекарственных препаратов. Эксклюзивность данных освобождает инновационные компании от некоторых экономических рисков, связанных с исследованиями и разработками. Кроме этого, правительства могут предоставлять преференции компаниям, работающим в определенных областях исследований, посредством выбора политики в области эксклюзивности данных, например путем варьирования периодов эксклюзивности данных в соответствии с определенными показателями, имеющими отношение к заявке компании-инноватора. В Соединенных Штатах статус эксклюзивных данных может предоставляться на 180 дней для сокращенных заявок на регистрацию новых препаратов (лекарственные средства из группы дженериков), пять лет для новых химических веществ (инновационные вещества), семь лет для лекарственных препаратов для лечения редких (орфанных) заболеваний, двенадцать лет для биотерапевтических препаратов.<sup>94</sup> Таким образом, правительства могут поощрять научно-исследовательскую работу в области лечения определенных заболеваний или состояний.

Соединенные штаты	Канада	Евросоюз	Чили	Египет	Япония
5 или 12 лет	8 лет	10 лет	5 лет	5 лет	8 лет <sup>95</sup>

Таблица 3. Сроки патентной защиты инновационных продуктов в разных странах<sup>96</sup>

<sup>94</sup> US Food and Drug Administration, "Small Business Assistance", 2012. Источник: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/SmallBusinessAssistance/default.htm>

<sup>95</sup> В Японии эксклюзивность данных называется «повторное исследование». Этот период определяется для медикаментов, созданных с использованием новых активных ингредиентов, согласно Уведомлению Бюро по безопасности фармацевтических препаратов и пищевых продуктов (PF5B) № 0401001 от 1 апреля 2007 г.

<sup>96</sup> IFPMA, Data Exclusivity: Encouraging Development of New Medicines (Geneva: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations, 2011). Источник: [http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/IFPMA\\_2011\\_Data\\_Exclusivity\\_\\_En\\_Web.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/IFPMA_2011_Data_Exclusivity__En_Web.pdf)

## Защита интеллектуальной собственности

Защита интеллектуальной собственности снижает научные, регуляторные и экономические риски в процессе развития инноваций в фармацевтике (включая изобретение новых соединений, улучшение лекарственных форм, а также открытие новых видов взаимодействия между соединениями), поскольку исследователям предоставляется время для компенсации инвестиций в исследования и разработки и, что еще более важно, необратимых затрат на проведение исследований. Необратимые затраты – это инвестиции в определенную область исследований и разработок, которые не приводят к созданию рыночного продукта. Компании могут остановить разработку нового продукта по различным причинам, например в связи с изменившимися регуляторными стандартами, трудностями в научном процессе, а также вопросами экономической целесообразности. Как и в случае со всеми областями изучения неизвестного, инновации в фармацевтике требуют достаточной определенности для того, чтобы дать возможность инвесторам пользоваться плодами своего труда после того, как их продукты окажутся успешными. Права интеллектуальной собственности обеспечивают внедрение жизнеспособных инноваций в свете значительных рисков, связанных с неудачными попытками.

Исследовательские успехи и неудачи способствуют прогрессу науки. Индустрия может преодолевать значительные трудности в области науки, поскольку даже если какое-либо исследование не приводит к созданию рыночного продукта, оно тем не менее дает ключ к будущим достижениям в области R&D. Неудачные попытки исследований (которые не приводят к созданию рыночного продукта) являются основой научного прогресса и поиска. Полученные знания и ноу-хау часто находят применение в других научно-исследовательских проектах. Другими словами, развитие инноваций в фармацевтике является итерационным процессом без каких-либо гарантий рыночного успеха.

Права интеллектуальной собственности на успешный продукт должны давать возможность компаниям поддерживать уровень инвестиций в научно-исследовательский процесс, требуемых для развития инноваций в фармацевтике. Современный подход к фармацевтическим исследованиям с участием сетей и партнерств позволяет компаниям извлекать пользу из знаний, полученных различными исследовательскими коллективами. Соответствующий научно-исследовательский проект может быть реализован различными командами ученых, работающих как в определенной организации, так и за ее пределами. Однако внутреннее и внешнее лицензирование технологий требует соответствующего уровня экономической и правовой опре-

деленности. Правильная политика в области защиты интеллектуальной собственности позволяет снизить уровень подобной неопределенности.

Интеллектуальная собственность может иметь несколько форм, включая патенты, авторские права, торговые марки и коммерческие тайны. Использование понятия «интеллектуальная собственность» преследует две цели: развитие инноваций за счет защиты эксклюзивных прав в течение ограниченного периода времени и распространение знаний среди общественности через поощрение исследователей к обнародованию своих изобретений. Патентная защита, например, требует от создателей полного раскрытия своих изобретений в такой степени, которая позволяет другим людям использовать их технологию. Взамен этого изобретатели получают эксклюзивные права на это изобретение, действующие в течение определенного периода времени. По истечении данного срока любой человек может использовать данное изобретение в первоначальной формулировке.

Получение патентов на результаты фармацевтической деятельности обычно сопровождает весь процесс разработки инноваций. Ранние стадии исследований и разработок часто приводят к подаче патентных заявок на инновационные соединения. По мере того как данные соединения прогрессируют к фазе доклинических и клинических исследований, акцент патентной деятельности сдвигается в сторону лекарственных форм и систем доставки. Даже после получения рыночного одобрения постмаркетинговое наблюдение дает возможность разрабатывать дополнительные лекарственные формы для расширения терапевтических классов. Сама по себе патентная политика внутри страны должна защищать различные виды деятельности в рамках исследований и разработок в фармацевтической отрасли, включая открытие новых соединений, улучшение лекарственных форм и систем доставки, а также открытие новых типов взаимодействия между соединениями.

Кроме того, сроки действия патентов должны определять временные рамки исследований и разработок, а также регламентирующих обязательств в фармацевтике, поскольку при подготовке к выводу товара на рынок время очень дорого. В определенной степени, во многих случаях по-прежнему существует значительный временной промежуток между подачей патентной заявки и получением разрешения патентного ведомства. Например, запатентованное активное вещество может стать одобренным лекарственным препаратом приблизительно через 10–15 лет с момента подачи заявки. Признавая существование подобного несоответствия, некоторые правительства ввели механизмы для компенсации потери времени. Восстановление сроков действия патентов из-за регуляторных процедур, иногда называемое продлением срока патентов,

является одним из механизмов, применяемых только по отношению к изобретениям, планируемым к выводу на рынок, например, лекарственным препаратам, химикатам, используемым в сельском хозяйстве.<sup>97</sup> Дополнительно к другим ограничениям срок действия патента продлевается в случае, если получение регистрационного удостоверения от регуляторных органов откладывается на неожиданно большой срок, что в противном случае может отрицательно сказаться на сроке действия патента. Временные рамки получения регистрационного удостоверения от регуляторных органов определяются в соответствии с требованиями, действующими в определенной области.

Аналогично, на рыночной эксклюзивности могут отрицательно сказываться просрочки, связанные с чрезмерной загруженностью патентных ведомств. В некоторых странах используются механизмы увеличения сроков действия патентов из-за просрочек по вине патентных ведомств, например, «урегулирование срока действия патента». Как и продление срока действия патента, урегулирование срока действия патента также продляет срок действия патента, но применяется только в том случае, если задержка произошла по вине патентного ведомства. Нормативные сроки изучения патентов определяются соответствующими ведомствами.<sup>98</sup>

Приведение в соответствие патентных законов и правил обеспечивает уровень определенности, достаточный для планирования операций по патентованию изобретений на национальном уровне. На международном уровне «Соглашение по торговым аспектам прав интеллектуальной собственности» (TRIPS) Всемирной торговой организации (ВТО) закладывает минимальные основы для формирования надлежащей внутренней политики страны в области защиты прав интеллектуальной собственности.<sup>99</sup> Содержание части II раздела 5 TRIPS определяет начальные требования к патентной защите изобретений членом ВТО и обязывает выдавать патент при соблюдении определенных условий, изложенных в данном документе.<sup>100</sup> Таким образом, патенты должны выдаваться на предмет, являющийся «новым, представляющий собой продукт изобретения и потенциально пригодный для применения в промышленности». Некоторые патентные требования определяются на национальном уровне.

Например, TRIPS позволяет членам ВТО лишать права на получение патента любой объект, если предотвращение коммерческого использования данного изобретения «необходимо для защиты общественного порядка или общественной морали».<sup>101</sup> Однако патент должен быть выдан, если изобретение подпадает под

патентную защиту, не исключается из правил патентной защиты, а также удовлетворяет требованиям патентоспособности.

Еще одним фактором, определяющим инновационный потенциал среды, является способность обеспечивать соблюдение прав интеллектуальной собственности. Как и в случае с защитой интеллектуальной собственности, обеспечение соблюдения прав интеллектуальной собственности требует разработки четких указаний относительно мер обеспечения соблюдения таких прав. По большей части TRIPS устанавливает определенные границы соблюдения прав, но члены ВТО могут применять данные требования по своему усмотрению, поскольку они являются дополнением к TRIPS. Как и в случае с защитой интеллектуальной собственности, обеспечение соблюдения прав интеллектуальной собственности имеет целью приведение в соответствие двух целей, что позволяет владельцам прав интеллектуальной собственности защищать свои права от противоправных действий, поддерживая при этом уровень допустимых административных расходов. С этой целью механизмы обеспечения соблюдения прав должны быть легкодоступными, предсказуемыми, а также едиными на национальном уровне. Единообразие на национальном уровне обеспечивает снижение расходов и повышение уровня определенности, поскольку потенциальные участники процесса могут сопоставить свои выгоды от создания изобретения с предыдущими решениями. В свою очередь единообразие приводит к получению предсказуемого результата, отсеивая заявки, не соответствующие принятым требованиям, на ранних стадиях.

Политика в области защиты интеллектуальной собственности должна быть достаточно гибкой, для того чтобы своевременно реагировать на изменения в потребностях общества. Как уже было сказано выше в данном разделе, в TRIPS содержатся определенные минимальные требования, в то время как вопросы внедрения данных требований остаются на усмотрение стран, входящих в ВТО. Однако TRIPS подразумевает значительную гибкость в отношении защиты, соблюдения прав, а также вопросов, не освещенных в данном соглашении. Например, члены ВТО могут в ограниченной степени вносить изменения в положения TRIPS. В частности, согласно статье 31 TRIPS члены ВТО могут при определенных обстоятельствах выдавать разрешение на использование изобретения без согласия субъекта права. Такое несанкционированное использование обычно называется «принудительная лицензия».

<sup>97</sup> US Food and Drug Administration, "Small Business Assistance", op. cit.

<sup>98</sup> US Patent and Trademark Office, "Patent Term Adjustment (PTA) Questions and Answers", 2012. Источник: <http://www.uspto.gov/patents/law/aipa/pta/index.jsp>

<sup>99</sup> Соглашение по аспектам прав интеллектуальной собственности, связанным с торговлей. Источник: [http://www.wto.org/english/docs\\_e/legal\\_e/27-trips.pdf](http://www.wto.org/english/docs_e/legal_e/27-trips.pdf)

<sup>100</sup> Там же.

<sup>101</sup> TRIPS, часть II, раздел 5, статья 27, пункт 2.

Сущность принудительных лицензий иногда трактуется неверно и рассматривается с точки зрения решения проблем, связанных с доступом к лекарственным средствам в развивающихся странах. Однако, несмотря на то что они разрешены в соглашении TRIPS, принудительные лицензии – это мера, используемая только в исключительных случаях. Они не являются полноценным решением проблемы доступа. Скорее их повседневное использование может затормозить вывод на рынок новых лекарственных препаратов, удовлетворяющих потребности пациентов. Более того, частое использование принудительных лицензий ослабляет основу защиты интеллектуальной собственности и, таким образом, подрывает систему поощрений, служащую фундаментом для предоставления частному сектору возможности ведения необходимой научно-исследовательской работы. Принудительные лицензии менее эффективны по сравнению с другими мерами по обеспечению доступа, включая переговоры между владельцем патента и получателем лицензии. В отличие от выдачи принудительных лицензий добровольные соглашения распространяют не только базовые технологии, но также знания и ноу-хау.

История показала, что принудительные лицензии используются редко, поскольку другие механизмы облегчают процесс закупки лекарственных средств более эффективным и полноценным образом.<sup>102</sup> Местные производители всегда имеют возможность вступать в контакт с владельцами прав интеллектуальной собственности для ведения переговоров относительно определенных лицензий на производство. При соответствующих обстоятельствах добровольные лицензии обычно подразумевают соглашения о распространении информации, выходящей за рамки патентной защиты и технического опыта. Другим возможным механизмом является заявление об отсутствии притязаний на право интеллектуальной собственности. Данный вариант схож с добровольным лицензированием, но в данном случае вместо активного участия компании-инноватора участники процесса приходят к соглашению о том, что при выполнении определенных условий не будет требоваться соблюдение права интеллектуальной собственности, например в случае соблюдения качества продукта или географического распространения.

Доступ к лекарственным средствам в развивающихся странах также обеспечивается посредством гибкого ценообразования и реализации различных программ

по передаче медикаментов в дар. Гибкое ценообразование позволяет компаниям поставлять медикаменты по сниженным ценам в целях поддержки покупателя. Отчасти такая модель является целесообразной, поскольку фармацевтические компании могут прибегать к экономии за счет масштабов для равномерного распределения затрат: лекарственные средства могут продаваться дешевле в странах с низким уровнем доходов за счет установления более высокой цены на эти препараты в странах с высоким уровнем доходов. Такая модель также в значительной мере основана на неукоснительном соблюдении прав интеллектуальной собственности, например в целях предотвращения более масштабного распространения продуктов в странах с высоким уровнем доходов в силу их более высокой цены на данных рынках в ущерб менее обеспеченным странам.

Фармацевтические компании также реализуют программы по передаче медикаментов в дар. Эти программы доказали свою исключительную полезность в ситуациях экстренной необходимости либо когда требуется полное искоренение болезни.<sup>103</sup> Например, в январе 2012 года 13 фармацевтических компаний приняли на себя обязательство к 2020 году безвозмездно предоставить около 14 миллиардов упаковок лекарственных препаратов для лечения и искоренения заболеваний, составляющих 90% от общего числа забытых тропических болезней.<sup>104</sup>

Все эти механизмы являются методами обеспечения бесперебойного доступа к лекарственным препаратам, при этом принудительные лицензии применяются только в особых и исключительных случаях.

В любом случае полноценная база по защите интеллектуальной собственности дает толчок развитию инноваций, обеспечивая надлежащий уровень необходимой определенности для инновационных компаний. Внутренняя система защиты интеллектуальной собственности страны должна включать легкодоступные законы, правила и политику, подразумевающую наличие процедурных и содержательных механизмов для защиты и усиления защиты интеллектуальной собственности. Компании-инноваторы извлекают пользу из такой прозрачности, так как в этом случае значительно снижаются экономические и правовые риски. Страны выигрывают от существования надежной инновационной среды, поскольку она позволяет им привлекать инвестиции, знания и ноу-хау.

<sup>102</sup>Tim Wilsdon et al., *Evidence on Access to Essential Medicines for the Treatment of HIV/AIDS* (London: Charles River Associates, October 2011).

<sup>103</sup>IFPMA, *Ending Neglected Tropical Diseases*, op. cit.

<sup>104</sup>IFPMA, *The Changing Landscape on Access to Medicines* (Geneva: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations, 2012).  
Источник: <http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2012/ChangingLandscapes-Web.pdf>

## Дополнительные меры

В последнее время много внимания уделяется исследованию альтернативных мер поощрения инновационной деятельности.<sup>105</sup> В целом эти модели основаны на совершенствовании мер в области защиты интеллектуальной собственности и применяются на различных стадиях инновационного цикла. Многие из этих моделей дополняют инновационную экосистему отрасли путем развития взаимодействия с акционерами на различных этапах научно-исследовательской работы. Например, открытые базы данных по соединениям, гранты на проведение научных исследований, призы за достижения в области исследований и разработок, нормативные меры поощрения и партнерства по разработке продуктов были опробованы в качестве мер стимулирования открытия и разработки молекул на ранних и поздних стадиях. Для успешной реализации каждой модели требуется наличие надежной базы по защите интеллектуальной собственности. Известно, что каждая модель редко применяется отдельно от других, поскольку каждая мера поощрения служит определенной цели, являясь трамплином для развития инноваций.

Открытые базы данных по соединениям предоставляют пользователям доступ к информации по запатентованным соединениям или библиотекам в определенной области знаний. Такие базы данных особенно полезны в тех ситуациях, когда исследователи занимаются поиском технологий в качестве дополнения к их собственной работе. После выявления перспективной технологии с ее владельцем может быть заключено лицензионное соглашение. Эти соглашения обычно безвозмездны и служат на благо обоим пользователям.

Гранты на проведение научных исследований обычно предоставляются правительствами или благотворительными организациями. Во многих случаях гранты предназначены для финансирования исследований в определенных областях. Целью большинства грантов является предоставление стартового капитала для начала научно-исследовательской работы, что стимулирует инновационные открытия. Однако гранты обычно не покрывают дальнейшие расходы на исследования и разработки. Гранты являются наиболее полезными с точки зрения «оправдания» коммерческой целесообразности усилий по проведению исследований. Если исследование выходит за эти рамки, могут потребоваться другие механизмы для перехода к более поздним стадиям научно-исследовательского процесса. Например, ученые могут полагаться на объекты интел-

лектуальной собственности для привлечения финансирования, партнеров и сетей коммерческой реализации продукта.

Исторически подразделения Национального института здравоохранения США были самыми крупными международными источниками финансирования фундаментальных исследований по проблеме забытых тропических болезней, обеспечивая средства для практически 50% всех мировых открытий и доклинических исследований.<sup>106</sup> В целом только за последнее десятилетие эта сумма составила 12,7 миллиардов долларов.<sup>107</sup> Сравнительно недавно другие благотворительные организации, включая учреждения, поддерживающие отраслевые инициативы, стали выступать в качестве основных источников финансирования исследований по проблеме забытых тропических болезней. Одна треть финансирования всех исследований, посвященных забытым тропическим болезням, предоставляется компаниями, поддерживающими отраслевые и благотворительные инициативы.<sup>108</sup>

Призы за достижения в области R&D являются противоположностью грантам на проведение исследований. Премии на научно-исследовательскую «доработку» являются противоположностью грантам и в качестве поощряющего «пряника» стимулируют доведение работы до конца. Премия дается только в случае, если удовлетворены соответствующие критерии, т.е. представлен готовый продукт. Этим продуктом может быть биологический маркер, молекула или готовый лекарственный препарат. Однако премии не удовлетворяют потребность в инвестициях в исследования и разработки. Следовательно, получение любой премии зависит от соответствия условиям его ограничений и требований.

Регуляторные органы могут проводить эффективную политику, стимулировать инновации. Как было сказано выше, строгие регуляторные стандарты могут направить усилия исследователей на решение определенных проблем в лечении болезней путем предоставления эксклюзивных прав и налоговых льгот, а также содействуя ускоренному проведению клинических исследований. Особым успехом отличились две программы, в США и Евросоюзе, в рамках которых усилия исследователей были сконцентрированы на поиске решений для лечения орфанных заболеваний.

В течение первого десятилетия реализации программы в Евросоюзе активно велись разработки 62 лекарственных препаратов для лечения орфанных болезней, при этом к 2001 году регистрационное удостове-

<sup>105</sup> См., например, World Health Organization's Consultative Expert Working Group on Research and Development: Financing and Coordination (CEWG). Источник: [http://www.who.int/phi/news/cewg\\_2011/en/](http://www.who.int/phi/news/cewg_2011/en/)

<sup>106</sup> Moran et al., *Neglected Disease Research and Development: Is Innovation Under Threat?*, op. cit.

<sup>107</sup> Global Health Technologies Coalition, *Saving Lives and Creating Impact: Why Investing in Global Health Research Works*, op. cit.

<sup>108</sup> Moran et al., *Neglected Disease Research and Development: Is the Global Financial Crisis Changing R&D?* (London: Policy Cures, 2010). Источник: [http://policycures.org/downloads/g-finder\\_2010.pdf](http://policycures.org/downloads/g-finder_2010.pdf)

ние получили лишь восемь из них.<sup>109</sup> Перед запуском «Программы США по орфанным лекарственным препаратам» в 1983 году на рынке существовало всего лишь 10 препаратов для лечения орфанных болезней. В 1983–2011 годах более 392 лекарственных средств получили разрешение на продажу, став новыми средствами для лечения более 200 редких болезней.<sup>110</sup> В настоящее время в разработке находятся более 460 лекарственных препаратов для лечения орфанных болезней. Только в 2011 году 11 новых препаратов стали доступны для лечения редких болезней, таких как наследственная недостаточность фактора XIII, несколько видов рака, а также лечения последствий укусов скорпиона.<sup>111</sup> Успех этих программ породил массу предложений об использовании подобных стимулирующих мер в разработке новых препаратов, особенно для нужд развивающихся стран.

Партнерства по разработке продукции (ПРП) стали наиболее популярным механизмом стимулирования исследований в области заболеваний, распространенных в развивающихся странах. Такие партнерства сводят воедино участников исследовательского процесса из частного, государственного и некоммерческого секторов для устранения пробелов в финансировании исследований и разработок. Их целью является объединение знаний в определенной области для обеспечения в развивающихся странах научных исследований, производства и дистрибуции на высоком уровне. Шестнадцать партнерств были основаны в период с 1999 по 2003 год, а исследование Global Funding of Innovation for Neglected Diseases (G-FINDER) в настоящее время проводится с участием не менее 18 таких партнерств.<sup>112</sup> На протяжении всех 15 лет своего существования партнерства по разработке продукции помогают в поиске решений в области лечения многих ключевых забытых болезней.

В противовес другим механизмам финансирования партнерства по разработке продукции могут действо-

вать на всех стадиях научно-исследовательского процесса. Различные партнерства играют важную роль на ранних стадиях открытия молекул, в построении платформ и инфраструктуры, получении регистрационных удостоверений, а также распространении лекарственных средств.<sup>113</sup> Как и в случае со всеми дополнительными мерами, успех партнерств обычно зависит от надежной инновационной среды.

В целом фармацевтическая индустрия играет лидирующую роль в развитии инноваций в области здравоохранения на мировом уровне. Инвестируя в подготовку высокопрофессиональных кадров и передовые технологии, фарминдустрия создала тысячи новых лекарственных препаратов и вакцин, улучшивших качество жизни пациентов.

Достижение более высокого уровня технического прогресса и получение новых знаний о механизмах развития заболеваний позволило инновационным компаниям расширить свои исследовательские платформы и их профиль. В свете растущих требований со стороны научного сообщества и регуляторных органов фарминдустрия изменила свою исследовательскую модель, в которой акцент теперь делается на сотрудничестве с партнерами на международном уровне. Такой комплексный подход к инновациям обуславливает более глубокий обмен знаниями и совместное решение проблем, повышая тем самым эффективность и гибкость научно-исследовательского процесса.

Как отметили многие эксперты, страны с низким и средним уровнем доходов имеют все шансы развивать индустрию инноваций, поскольку они начинают с чистого листа. Например, эти страны могут планировать и заблаговременно принимать государственную политику, синхронизируя регуляторные нормы с мерами по защите прав интеллектуальной собственности. А вклад частного сектора может помочь определить границы академических изысканий.

<sup>109</sup> Meir Perez Pugatch, Rachel Chu, and David Torstensson, *Assembling the Pharmaceutical R&D Puzzle for Needs in the Developing World: An Assessment of New and Proposed Delinking Initiatives Aimed at Encouraging R&D into Neglected and Tropical Diseases and Specific Type II Diseases*, *op. cit.*

<sup>110</sup> Там же.

<sup>111</sup> PhRMA, 2012 *Pharmaceutical Industry Profile*, *op. cit.*

<sup>112</sup> Moran et al., *Neglected Disease Research and Development: Is Innovation Under Threat?*, *op. cit.*

<sup>113</sup> Perez Pugatch, Chu, and Torstensson, *Assembling the Pharmaceutical R&D Puzzle for Needs in the Developing World*, *op. cit.*

## Об IFPMA

Федерация IFPMA представляет собой объединение фармацевтических компаний и ассоциаций разных стран, проводящих клинические исследования. 1,3 миллиона сотрудников, задействованных в сфере научных исследований в фармацевтической отрасли, проводят исследования, занимаются разработкой и созданием лекарственных препаратов и вакцин, которые помогают улучшить жизнь пациентов во всем мире. Федерация IFPMA, офис которой расположен в Женеве, поддерживает официальные отношения с Организацией Объединенных Наций и осуществляет обмен опытом с организациями здравоохранения разных стран в целях оказания им помощи в поиске решений, способствующих улучшению здоровья населения всех стран.

Федерация IFPMA осуществляет руководство такими глобальными инициативами, как «Партнерство IFPMA в сфере здравоохранения в развивающихся странах», деятельность которого направлена на выявление и изучение ключевых тенденций в целях содействия долгосрочным партнерским программам компаний фармацевтической отрасли, проводящих научные исследования, направленные на улучшение здоровья населения развивающихся стран. «Кодекс профессиональной этики IFPMA» – установление стандартов этического продвижения лекарственных препаратов и «Портал клинических исследований IFPMA», который помогает пациентам и специалистам сферы здравоохранения получать информацию о проводимых клинических исследованиях и их результатах.

[www.ifpma.org](http://www.ifpma.org)

## Выражение признательности

Настоящая брошюра – это результат работы большого числа представителей членов ассоциации, компаний и секретариата Международной федерации фармацевтических производителей и ассоциаций. Координаторами проекта выступили Гильерме Синтра и Эрнест Кавка. Федерация IFPMA благодарит Нелла Мари Вильямса и Али Карамии-Руиза за вклад в создание данной публикации.

Все фотографии использованы с разрешения компаний Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Novartis и Sanofi Pasteur.

Дизайн: Ричард Мотт.

Напечатано в России / Ноябрь 2013 г.

## Об AIPM

Ассоциация международных фармацевтических производителей (AIPM) была создана в 1994 году и представляет на территории Российской Федерации интересы ведущих международных фармацевтических компаний-производителей современных эффективных, безопасных и качественных лекарственных препаратов.

Сегодня AIPM объединяет более 50 международных компаний, на долю которых приходится свыше 80% мирового фармацевтического производства и более 60% объема лекарственных средств, поставляемых на территорию Российской Федерации.

[www.aipm.org](http://www.aipm.org)







International  
Federation of  
Pharmaceutical  
Manufacturers &  
Associations



Association of  
International  
Pharmaceutical  
Manufacturers

Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей

---

# ***The New Frontiers of Biopharmaceutical Innovation***

*This publication discusses the latest trends affecting innovation in the research-based biopharmaceutical industry. Economic, scientific and regulatory challenges are leading companies to reformulate the way in which they innovate, and to increasingly engage in networked R&D efforts. Even though the pharmaceutical industry is responsible for some of the greatest medical advancements, there are still many health challenges to be addressed in areas like non-communicable diseases, infectious diseases and neglected diseases. Policymakers from across the globe have an important role to play in ensuring that an enabling environment is maintained to support sustainable innovation.*

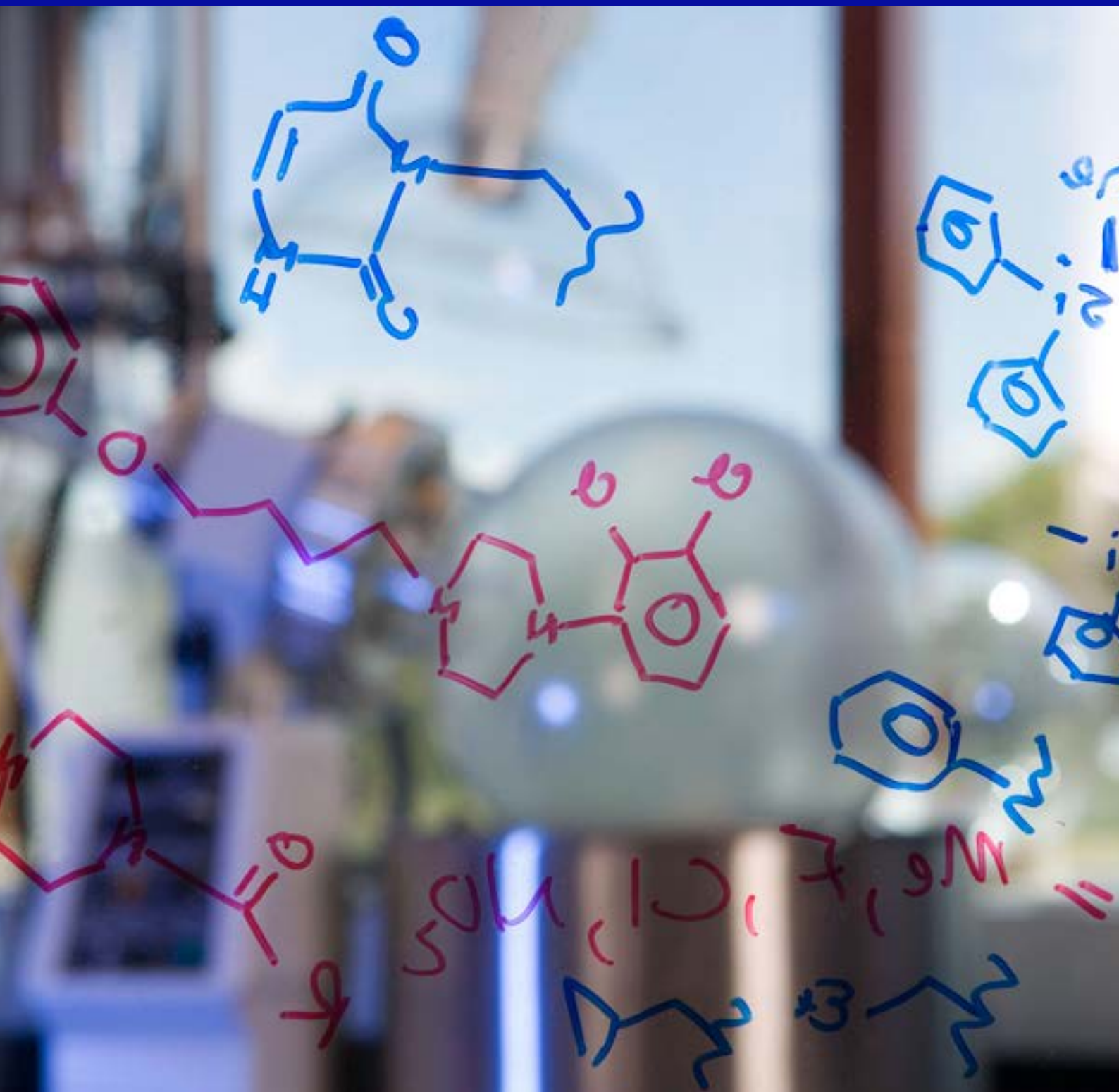
# Table of contents

Page	Contents
52	Index of figures, charts and tables
53	<b>Executive summary</b>
57	<b>The Pharmaceutical Innovation Model</b>
58	Perfecting the Art of Innovation
59	The Innovation Backdrop
60	Scientific Challenges
68	An Innovation Ecosystem
71	<b>New Challenges in Pharmaceutical Innovation</b>
73	Tools of the Trade
74	Innovations Improving Global Health
75	Non-communicable Diseases
76	Mental and Neurological Disorders
78	Infectious Diseases
81	Neglected Tropical Diseases
85	<b>Fostering an Innovating Environment</b>
87	Domestic Innovation Factors
87	Political Stability, Good Governance and Transparency
87	Appropriate Capital Markets
87	Academic Centers and Skilled Workforce
88	Sound Regulatory Standards
90	Intellectual Property Protection
93	Supplemental Policies

## *Index of figures, charts and tables*

Page	Item	Contents
<b>Figures</b>		
59	Figure 1:	Milestones and activities throughout the biopharmaceutical innovation process
60	Figure 2:	Small molecule, atrovastatin, interacting with HMG-CoA reductase, a human protein that plays a role in cholesterol production
61	Figure 3:	Progression of protein folding
62	Figure 4:	Types of viral vaccines
63	Figure 5:	Vaccine development cycle
64	Figure 6:	Pharmaceutical regulatory process
66	Figure 7:	Allocation of R&D investments by function (%)
68	Figure 8:	Pharmaceutical R&D networks
73	Figure 9:	Compounds interact with human proteins like keys fit into a lock
83	Figure 10:	Overview of R&D activity by disease area
86	Figure 11:	Factors for an enabling innovation environment
<b>Charts</b>		
65	Chart 1:	Pharmaceutical R&D failure rates
65	Chart 2:	The cost of bringing one medicine to market
72	Chart 3:	Net increase of human longevity, 1987-2000
77	Chart 4:	Number of medicines for mental illnesses in clinical trials
79	Chart 5:	Medicines in development for infectious diseases
81	Chart 6:	Number of vaccines in development for diseases of the developing world (DDW), 2005-2011
82	Chart 7:	Number of vaccines in development and approved for particular developing world diseases
<b>Tables</b>		
67	Table 1:	R&D clinical trial phase complexity
75	Table 2:	Medicines in development for NCDs
89	Table 3:	Data exclusivity period for innovator products in various countries

# Executive Summary



## Executive summary

The research-based pharmaceutical industry is a global leader of innovation and operates at the very frontiers of scientific discovery. In 2011 alone, pharmaceutical companies invested over USD \$135 billion<sup>1</sup> on research and development (R&D) of new medicines and vaccines to improve patients' daily lives. Despite the growing scientific and regulatory challenges of the past decade, over 340 new medicines have been introduced since 2002.<sup>2</sup> A large proportion of the global health gains seen over the past century can be attributed to innovative medicines and vaccines.

### Perfecting the Art of Innovation

The scientific and technical challenges associated with understanding disease mechanisms have prompted a recent shift to broader collaboration in pharmaceutical R&D. The contemporary, networked approach to health innovation is characterized by extensive sharing of knowledge and joint problem solving between private, academic, and government research groups.

This trend towards iterative collaboration between research teams across the globe is enabling the research-based pharmaceutical industry and other healthcare partners to mitigate the rising costs of innovation associated with modern medicine development. By working toward common goals, researchers are enabled to develop new pharmaceutical products with increased flexibility and efficiency.

The pharmaceutical industry is working to continue to deliver quality, safe, and effective medicines and vaccines to improve global health. Cutting-edge technology and greater understanding of disease mechanisms and biological processes have permitted researchers to explore treatment and prevention options for a range of illnesses and diseases that were once poorly understood and for which no specific treatments were available.

### Tools of the Trade

Many of the gains in knowledge in recent decades have been due to a range of high technology tools - including genomic mapping, computational modeling, and molecular imaging - that are replacing the manual trial-and-error approach that researchers used to rely upon to develop new pharmaceuticals.

Computational and imaging technologies have played a critical role by allowing researchers to visualize target protein structures at a molecular level. This information has revolutionized much of the medicine development process by assisting researchers in the molecular design of new medicines. Prior to the introduction of these technologies, researchers faced many scientific hurdles that limited the range and specificity of illnesses that could be treated.

Some of the greatest advances seen today have been in meeting the therapeutic needs of patients with non-communicable diseases, including cancer, diabetes, and heart disease. Researchers are working to fill knowledge gaps about these diseases by using genomics and imaging technologies to identify specific biomarkers that will help them uncover the root causes of the diseases. This in turn will help healthcare practitioners diagnose and monitor these diseases in patients. Researchers are likewise working to stop these diseases in their tracks by developing revolutionary targeted therapies. To date, the global pharmaceutical industry has over 1,500 new medicines in the pipeline.<sup>3</sup>

Researchers are using these same innovative tools to address a greater number of mental and neurological disorders (MNDs), including Alzheimer's disease, depression, autism, bipolar disorder, and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Significant research challenges in this area remain as scientists train their efforts on better understanding neurological pathways and identifying suitable biomarkers. The end goal is to develop more targeted treatment options to prevent and disrupt MNDs. By the end of 2012, the research-based pharmaceutical industry will have made advances in nearly 200 treatment options for patients with these diseases.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>EvaluatePharma, *World Preview 2018 - Embracing the Patent Cliff* (London: EvaluatePharma, June 2012).

<sup>2</sup>PhRMA, *2012 Pharmaceutical Industry Profile* (Washington DC: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, May 2012), [www.phrma.org/sites/default/files/159/profile\\_2012\\_final.pdf](http://www.phrma.org/sites/default/files/159/profile_2012_final.pdf).

<sup>3</sup>PhRMA, *Medicines in Development for Selected Chronic Diseases* (Washington DC: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2010).

<sup>4</sup>PhRMA, "Nearly 200 Medicines in Development for Mental Illnesses," 2012, <http://www.phrma.org/media/releases/nearly-200-medicines-development-mental-illnesses>.

Infectious disease prevention and treatment research is another core focus of the research-based pharmaceutical industry. Advances in recent years have hinged upon gaining a more sophisticated understanding - at the molecular level - of how pathogens such as viruses, bacteria, and fungi cause illness. At the same time, these pathogens provide a moving target for researchers since they evolve over time and develop resistance to older treatments.

Substantial time and resources have furthermore been directed towards addressing the continued scourge of so-called neglected tropical diseases, such as sleeping sickness or Chagas disease, which affect nearly one billion people in lower-income countries. A growing number of partnerships between industry, philanthropic organizations, and academia are all helping to overcome the unique funding and scientific challenges associated with these complex diseases, whose internal mechanisms remain poorly understood. One of the largest of such initiatives is the London Declaration on Neglected Tropical Diseases, signed in 2012, to target the nine tropical diseases responsible for over 90% of the global NTD burden. To date, 374 medicines and vaccines for these diseases are in the pipeline.<sup>5</sup>

### ***Middle- and low-income countries are well positioned to adopt policies that enable innovation***

Historically, the lion's share of pharmaceutical research and development has taken place in higher-income countries. However, in today's globalized world there is a growing need to foster innovative capacity worldwide to meet the varied health challenges faced by different populations.

Governments have a variety of tools available to foster enabling environments for each stage of the R&D process, from basic research to clinical trials. By working hand in hand with academia and the private sector, governments can help introduce appropriate policies that reflect local innovation priorities.

### ***Political Stability, Good Governance and Transparency***

At the most basic level, policies to nurture domestic scientific communities and develop stable and transparent legal systems go a long way in encouraging innovation. Stability in industrial and healthcare policy helps reduce the investment risks of innovators in both the public and private sectors by encouraging them to develop the sort of long-term research plans and investment projects that characterize the pharmaceutical industry.

### ***Appropriate Capital Markets***

Research and innovation are costly endeavors: developing a new medicine now costs on average USD \$1.3 billion and takes 14 years.<sup>6</sup> Innovators require sufficient, stable access to capital markets to finance the long-term investments necessary to embark on lengthy research projects and bring the results to market.

### ***Skilled Workforce***

A well-educated workforce with strong scientific and math skills is a necessary condition to contribute to each stage of the pharmaceutical innovation process, from the earliest days of product development to large-scale clinical testing.

Countries with strong education systems contribute to a dynamic workforce that can sustainably replenish research positions over generations. The research-based pharmaceutical sector has played a major role in training researchers and healthcare workers, and building research institutions in lower-income countries.

<sup>5</sup>Elizabeth Ponder and Melinda Moree, *Developing New Drugs and Vaccines for Neglected Diseases of the Poor* (San Francisco: BIO Ventures for Global Health, March 2012), <http://www.bvgh.org/LinkClick.aspx?fileticket=h6a0cJK9drg%3d&tabid=91>.

<sup>6</sup>Joseph A. DiMasi, Ronald W. Hansen, and Henry G. Grabowski, "The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs," *Journal of Health Economics* 22, no. 2 (March 2003): 151–185.

## Sound Regulatory Standards

When innovator companies know that regulatory standards are high and predictable, they have greater incentive to invest in that market and test new medicines there. Science-based regulatory standards are important for innovators interested in conducting both basic research and clinical trials.

Regulatory standards provide guidance to innovator pharmaceutical companies about how to carry out clinical trials to assure the safety, quality, and efficacy of medicines before being approved for sale. Clear guidelines and government cooperation provide companies greater certainty when designing clinical trials.

## Intellectual Property Protection

The pharmaceutical R&D process is characterized by significant risks and costs because success is never guaranteed. On average, only 1 in 5 pharmaceutical products ever recoup their direct R&D investments.<sup>7</sup> Intellectual property rights, whether patents, copyrights, trademarks, or trade secrets, help innovators to recoup the sunk costs of research that did not materialize in a marketed product. Sound intellectual property protection allows inventors to focus on R&D with the assurance of enjoying the fruits of their labor.

The underlying goal of most intellectual property is twofold: to promote innovation through securing exclusive rights for a limited time, and to disseminate knowledge to the public through incentives for inventors to disclose their inventions. However, regulatory obligations, which apply, for example, to agro-chemicals and pharmaceuticals, often affect intellectual property terms. Thus, intellectual property policies should reflect R&D and regulatory timelines.

## Supplemental Policies

Recent years have witnessed growing numbers of initiatives to foster innovation in a range of disease areas with limited treatment options. These initiatives, including open compound databases, research grants, R&D prizes, regulatory incentives and product development partnerships, may complement the existing innovative ecosystem by helping to overcome specific funding and technical challenges unique to each disease. Any individual initiative is rarely employed in isolation because each serves a distinct purpose and is dependent on sound intellectual property policies.

## Conclusions

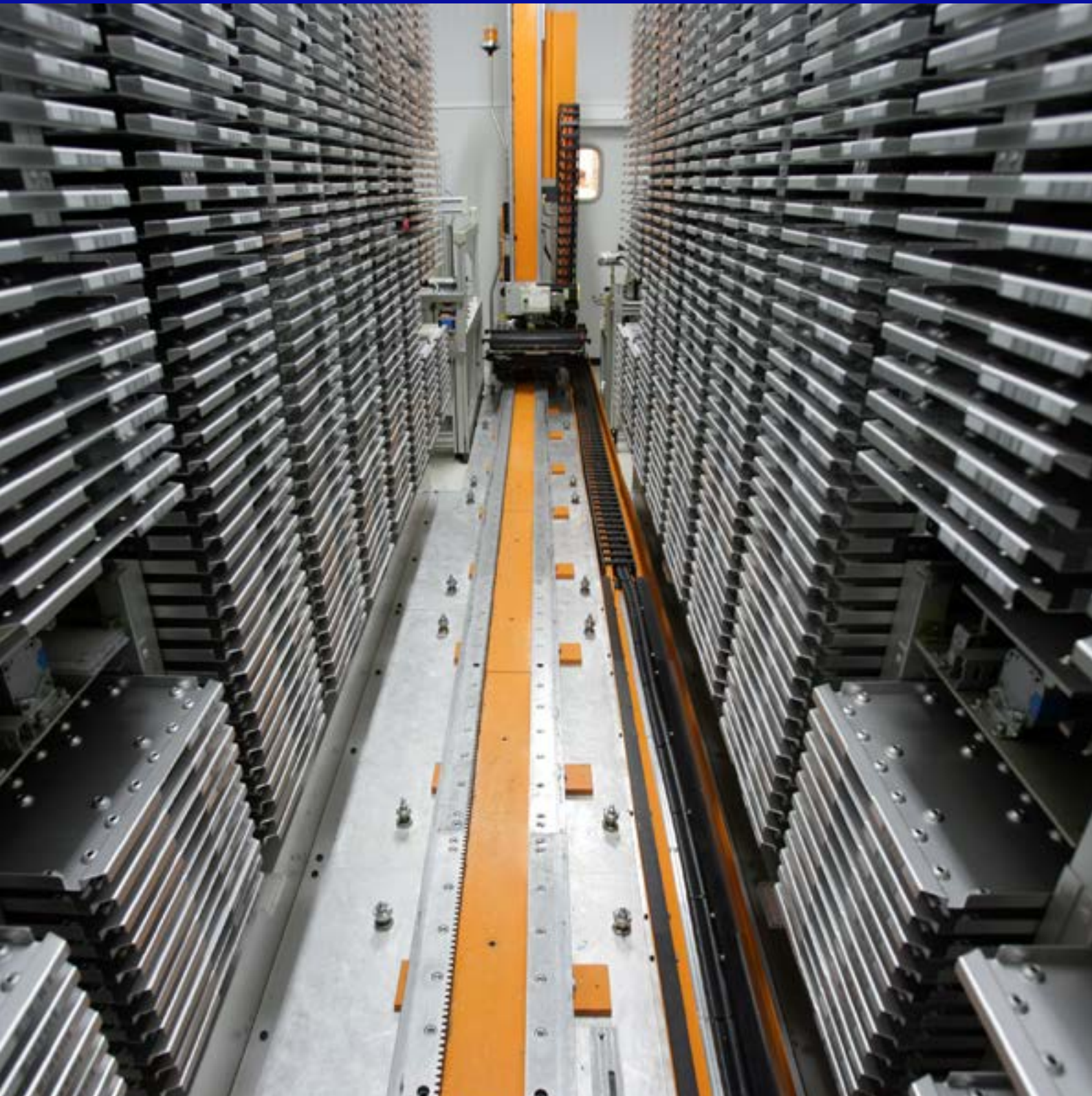
Over the past century, the research-based pharmaceutical industry has played a leading role in health innovation. By investing in human resources and cutting-edge technologies, the industry has developed thousands of new medicines and vaccines to save and enhance patients' lives.

Improved technical capacity and knowledge about disease mechanisms have allowed innovative companies to broaden their research platforms and address a wider selection of disease areas. In the light of growing scientific and regulatory challenges, the industry has repositioned its research model to focus on collaboration with global partners. This network approach to innovation is fostering more extensive knowledge sharing and joint problem solving, while decreasing global research costs.

<sup>7</sup>John A. Vernon, Joseph H. Golec, and Joseph A. DiMasi, "Drug Development Costs When Financial Risk Is Measured Using the Fama-French Three-factor Model," *Health Economics* 19, no. 8 (August 2010): 1002–1005



# *The Pharmaceutical Innovation Model*



## The Pharmaceutical Innovation Model

The research-based pharmaceutical industry is a leader of health innovation and operates at the very frontiers of scientific discovery. By continuously developing novel medicines and vaccines, improving formulations and delivery mechanisms, and discovering new compound interactions, the pharmaceutical industry is helping people across the globe live longer and healthier lives. This work requires state-of-the-art equipment and infrastructure; more importantly still, it requires the effective collaboration of leading scientific minds. While the innovation process can take different forms, each presenting its own technical and economic hurdles, the industry continues to deliver new life-saving and life-enhancing medicines year after year. Scientific and technological sophistication has increased over time, but medicine research and development (R&D) remains a highly challenging and risky activity requiring continual evolution of the R&D model.

### Perfecting the Art of Innovation

Despite the challenging economic times, the research-based pharmaceutical industry remains one of the largest growth sectors. In 2011, the industry increased its R&D investments by 4.9% over 2010 expenditures, totaling over USD \$135 billion.<sup>8</sup> In the same year, four of the top ten global R&D firms across all technology areas were pharmaceutical companies.<sup>9</sup> In practical terms, the industry's investments have materialized in the form of

340 new medicines approved for sale by the US Food and Drug Administration (FDA) since 2002.<sup>10</sup>

During the same period, the industry has faced unprecedented scientific and economic challenges. Largely due to the mapping of the human genome,<sup>11</sup> today's understanding of human biological processes, pathways, and protein structures enables researchers to develop very specific and complex medicines. However, market entry is never guaranteed. In addition, the costs of R&D have increased disproportionately compared to expected returns. This is often attributed to the increasing complexity and length of preclinical and clinical phases, and the relatively long lead-time between initial compound discovery and regulatory approval for marketing the final medicine or vaccine.<sup>12</sup>

Adapting to the times, the research-based pharmaceutical industry is redefining its innovation process. The innovation cycle is shifting from a predominantly in-house only process to a network of discrete research streams. Pre-competitive partnerships, for example, may be used to combine public and private genetic mapping efforts for use in upstream R&D phases. This crosscutting innovation model allows the industry to network research and to recruit world-class experts, thereby distributing R&D costs, reducing possible research redundancies, and ultimately bringing more medicines to market.

<sup>8</sup>EvaluatePharma, *World Preview 2018 – Embracing the Patent Cliff*, op. cit.

<sup>9</sup>European Commission, *Monitoring Industrial Research: The 2011 EU Industrial R&D Investment Scoreboard* (Luxembourg: European Union, 2011), <http://iri.jrc.es/research/docs/2011/SB2011.pdf>.

<sup>10</sup>PhRMA, *2012 Pharmaceutical Industry Profile*, op. cit.

<sup>11</sup>The Human Genome Project, an international scientific research program, has produced a molecular blueprint of the human genome. This information is critical for understanding medicinal interactions and human physiology at a molecular level. For more information, see National Human Genome Research Institute, <http://www.genome.gov/10001772>.

<sup>12</sup>European Biopharmaceutical Enterprises, "Clinical Trials," 2008, [http://www.ebe-biopharma.org/index.php?option=com\\_content&task=view&id=43&Itemid=153&lang=en](http://www.ebe-biopharma.org/index.php?option=com_content&task=view&id=43&Itemid=153&lang=en).

## The Innovation Backdrop

Regardless of whether a novel compound has the potential to become a hugely successful medicine, its efficacy and safety must be well understood before any patients receive treatment. Health innovation, therefore, is a slow process; unlike in other technological areas, there is little or no room for error as pharmaceutical products are destined for patient use. Bringing one medicine or vaccine to market may take up to 14 years because R&D, regulatory review, and market entry must be carefully planned and orchestrated.<sup>13</sup> In fact, the innovation process has been referred to as an “orchestra” requiring a high level of synchronization.<sup>14</sup> Each part has a unique role to play but all must work together in harmony to produce a masterpiece.

The pharmaceutical industry’s R&D cycle can be generally categorized by three scientific “innovation tracks:” discovering new compounds, formulating

compounds for effective and safe patient administration, and discovering new therapeutic uses for compounds. Each track may take different forms for particular classes of pharmaceutical products, since small molecule, biotherapeutic, and vaccine R&D exhibit unique scientific issues. For example, biotherapeutic R&D requires increased discovery phase investment because biotherapies, unlike small molecules, utilize living organisms to produce medicinal compounds. Similarly, developing vaccines is often complicated by pathogenic mutations, requiring companies to invest in bioinformatics research to predict future mutations.

The scientific challenges encountered during the R&D process are a backdrop to various economic hurdles encountered during the innovation cycle. Intellectual property, regulatory review, and market entry strategies must be closely coordinated with research phases in order to sustain product pipelines.

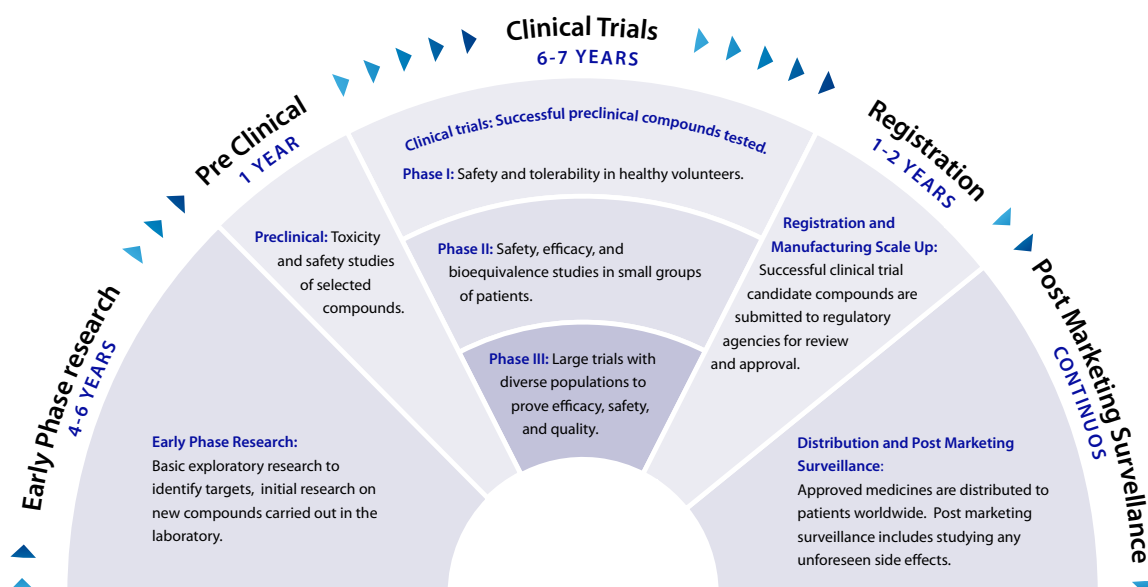


Figure 1: Milestones and activities throughout the biopharmaceutical innovation process.<sup>15</sup>

<sup>13</sup>Eleanor Malone, “Kill, Kill, Kill! The Worrying Mortality of Pharma Pipelines,” 2012, <http://www.scripintelligence.com/home/Kill-kill-kill-The-worrying-mortality-of-pharma-pipelines-335166>

<sup>14</sup>Takeda Pharmaceutical Company, “Drug Discovery Processes,” 2012, [http://www.takeda.com/research/drug-discovery/article\\_1050.html](http://www.takeda.com/research/drug-discovery/article_1050.html)

<sup>15</sup>Meir Perez Pugatch, Rachel Chu, and David Torstensson, *Assembling the Pharmaceutical R&D Puzzle for Needs in the Developing World: An Assessment of New and Proposed Delinking Initiatives Aimed at Encouraging R&D into Neglected and Tropical Diseases and Specific Type II Diseases* (Bicester, UK: Pugatch Consilium, May 2012), [http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2012/Assembling\\_the\\_RD\\_puzzle\\_FINAL.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2012/Assembling_the_RD_puzzle_FINAL.pdf).

## Scientific Challenges

Apart from specific scientific problems encountered during R&D, different classes of pharmaceuticals, such as small molecules, biotherapeutics, and vaccines, are often characterized by systemic scientific challenges. Solutions applicable to one class may not be applicable to others because the technological focus is fundamentally different.

### Small Molecules

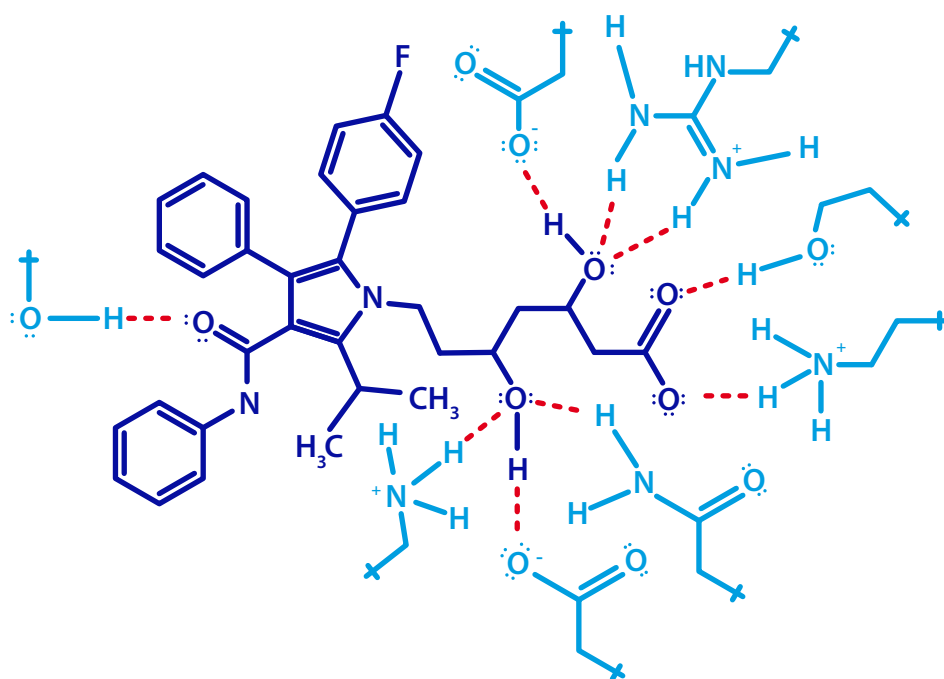
Small molecule medicines are relatively low-weight chemically synthesized compounds that can be used to treat or manage diseases. This category of medicines works by exploiting biological pathways to inhibit or induce certain responses. A biological pathway is a series of molecular actions that trigger cellular responses.<sup>16</sup> Overall, small molecule R&D may be segmented into the three general innovation tracks: molecular discovery, formulation, and physiological interaction.

Small molecule discovery is the process of engineering a molecule that may produce a therapeutic effect. The therapeutic classes of small molecules are generally categorized by “functional” groups, reflecting the

portion of the molecule that directly interacts with a biological pathway. Each medicine usually contains only a few functional groups, and the remainder of the molecule’s atoms serve to position functional groups to maximize therapeutic effect. Once a functional group is associated with a particular disease area, that class of medicine is expanded to cover as many combinations of functional group orientations as possible. Exploring different orientations can lead to optimized molecule interaction, thus increasing overall medicine efficacy.

Formulation is the process of chemically “packaging” a molecule so that it exhibits a therapeutic effect once administered to a patient. This phase is especially important in small molecule R&D because many molecules exhibit therapeutic effects, but often cannot be formulated for safe administration. Lastly, researching physiological interactions is the process of establishing and broadening a molecule’s therapeutic uses. Often a molecule is engineered for a particular therapeutic effect, but may be useful for other indications.

In all, approximately 1 in 5000 screened molecules may eventually become available medicines.<sup>17</sup>



**Figure 2: Small molecule, atorvastatin, interacting with HMG-CoA reductase, a human protein that plays a role in cholesterol production.**

<sup>16</sup>National Human Genome Research Institute, “Biological Pathways,” 2012, <http://www.genome.gov/27530687>.

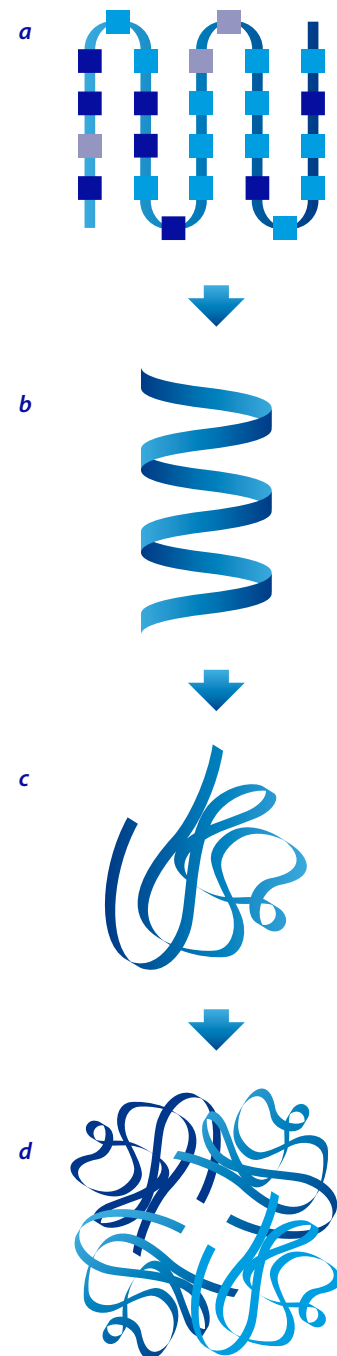
<sup>17</sup>Jackie Hunter, “Challenges for Pharmaceutical Industry: New Partnerships for Sustainable Human Health,” *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 369, no. 1942 (May 13, 2011): 1820.

### **Biotherapeutics**

Biotherapeutic medicines are derived from proteins and other compounds produced by living organisms, such as cells, viruses and bacteria. Biotherapeutics aim to closely mimic compounds that are naturally produced in the human body. R&D in this area is often more complicated than small molecule research because an underlying organism's genetic and molecular makeup must be fully understood in order to induce production of therapeutic compounds.

Biotherapeutic R&D may be segmented into the same three innovation tracks as small molecule research, but their order is not necessarily linear. Discovery generally involves mapping biotherapeutic interactions. Like small molecules, these interactions involve functional groups. However, a typical protein biotherapeutic has significantly more functional groups that can be oriented in highly complex arrangements due to the protein folding process. Because these compounds are produced by living organisms, protein folding, and thus functional group orientation, is very sensitive to experimental conditions such as temperature or pH. In addition to understanding a biotherapy's biological interaction, researchers must genetically map living organisms to produce therapeutic compounds.

Even when the research is successful, companies face the problem of scaling up production. Unlike small molecules, biotherapeutics are difficult to mass-produce because living organisms are used to make the underlying compounds.



**Figure 3: Progression of protein folding.**

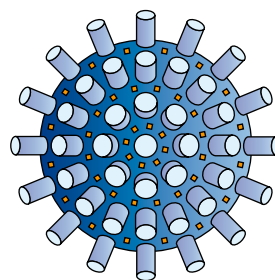
Primary amino acid sequences (a), secondary alpha coils and beta sheets (b), tertiary protein folding (c), and quaternary polypeptide arrangements (d). Biopharmaceutical R&D generally consists of engineering specific amino acid sequences that eventually correspond to medicinal protein structures.

### Vaccines

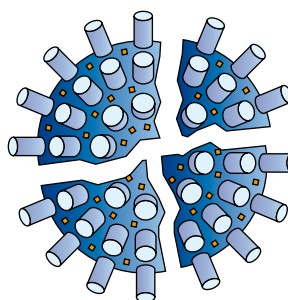
Vaccines are biological products that improve human immune responses to underlying pathogens. Vaccines are derived from pathogenic organisms' surface proteins, namely antigens. They aim to introduce the right amount of antigens to stimulate antibody production by a patient's immune system. Once antibodies are produced for a particular pathogen, the immune system is equipped to combat future pathogenic infections that exhibit corresponding antigens.

Vaccine R&D generally also follows the three innovation tracks. Vaccine discovery, or the exploratory phase, focuses on identifying pathogenic antigens. This process involves studying a pathogen's surface proteins and identifying possible candidate antigens. Next, antigen safety is studied. Because antigens will eventually be introduced into patients, there is always a risk that the underlying infection may be transmitted. Therefore, safety studies are needed to determine whether immunological responses are proportional to the introduced antigens. For example, viral vaccines, such as influenza, can utilize whole virus, split virus, surface, or live attenuated antigens. There is no "one size fits all" vaccine type; inoculation for a certain pathogen may require introducing only specific surface proteins, whereas another can be safely administered as a whole virus.

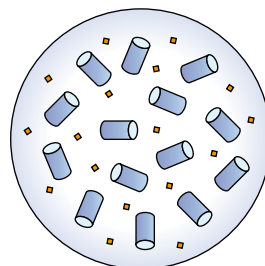
Once appropriate and safe antigens and vaccine types are identified, R&D shifts to scaling up antigen production and formulating effective and safe inoculations. Like biotherapeutic R&D, scaling up production is difficult because living organisms are used to produce antigens. Meanwhile, other research focuses on formulating appropriate inoculations. The goal is to produce a preparation that is relatively stable in a variety of "in the field" conditions.



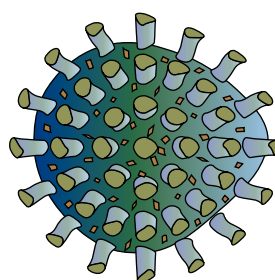
Whole virus



Split virus



Sub-unit (surface antigen)



Live attenuated

**Figure 4: Types of viral vaccines.**<sup>18</sup>

<sup>18</sup>IFPMA, "About Influenza Vaccine," <http://www.ifpma.org/resources/influenza-vaccines/influenza-vaccines/about-influenza-vaccine.html>.

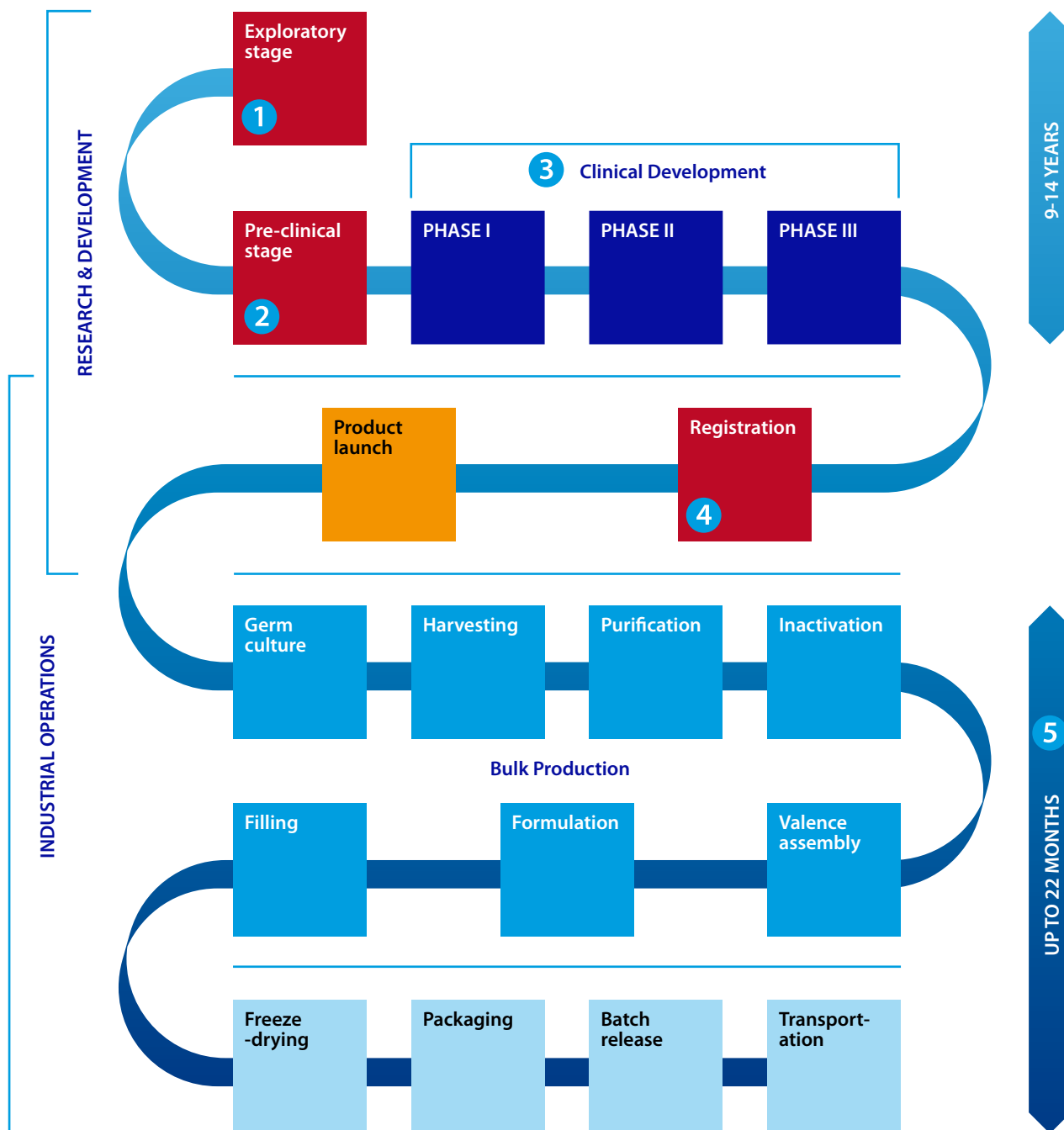


Figure 5: Vaccine development cycle.<sup>19</sup>

- 1 Exploratory stage: 2 to 4 years**  
 Identifying antigens to prevent or treat a disease. Selected candidate vaccines will continue the process.
- 2 Pre-clinical stage: 1 to 2 years**  
 Assessing antigens' safety in animals and selecting the best candidate vaccine to continue the process.
- 3 Clinical development: 6 to 7 years**  
 Testing the candidate vaccine in humans.  
**Phase I:** test of safety on 10 to 100 volunteers.  
**Phase II:** Evaluation of the immune response in 100 to 3,000 volunteers.  
**Phase III:** Large-scale tests of the vaccine's efficacy and tolerance on 3,000 to 40,000 volunteers.
- 4 Registration: Synthesis stage from 12 to 18 months**  
 All of the data that have been collected during the preceding stages are gathered in a file and submitted to the health authorities in order to obtain a marketing authorization.
- 5** The infectious germs are cultured, harvested and purified. After formulation and freeze-drying (which stabilizes the more fragile vaccines), the vaccines are filled, primarily in vials and syringes and then packed. When the manufacturing process is complete, the cold chain must be constantly maintained during all stages, from distribution to vaccine administration to patients.

<sup>19</sup>Sanofi Pasteur, "The vaccine development cycle," [http://www.sanofipasteur.com/sanofi-pasteur4/sp-media/SP\\_CORP4/EN/63/291/schema-cycle.pdf](http://www.sanofipasteur.com/sanofi-pasteur4/sp-media/SP_CORP4/EN/63/291/schema-cycle.pdf)

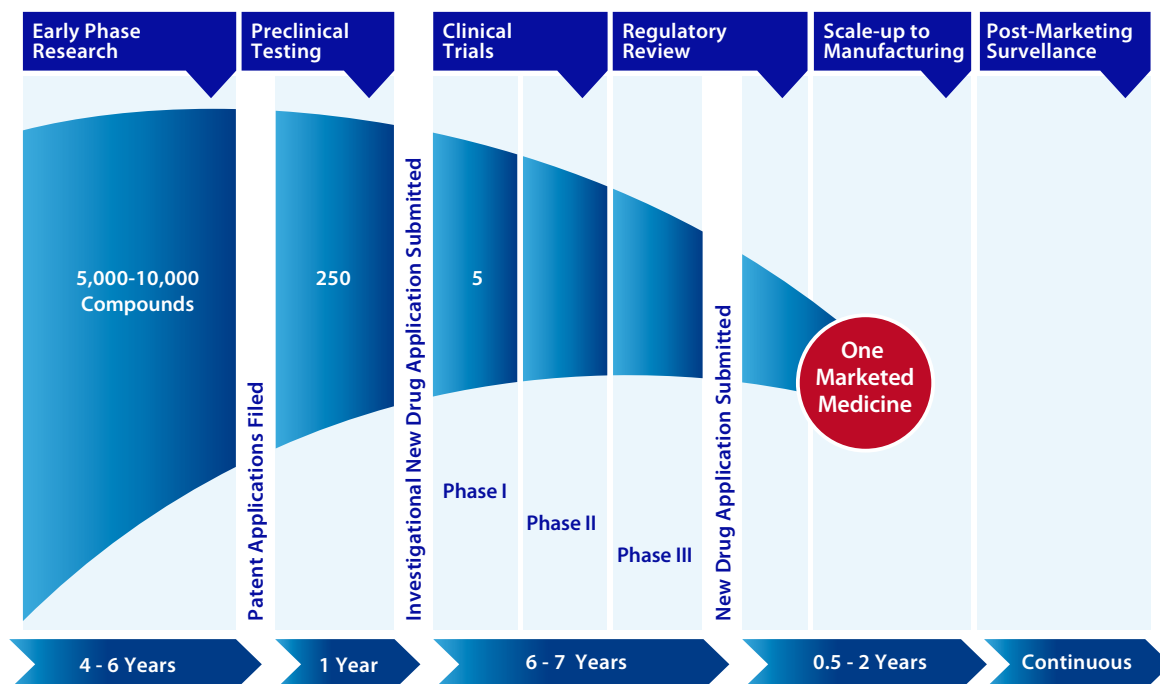


Figure 6: Pharmaceutical regulatory process.<sup>20</sup>

### Economic Challenges

Economic challenges tend to parallel the R&D process. Companies often experience sunk R&D costs (i.e. R&D expenditures that do not materialize in a market-approved medicine) because pharmaceutical R&D is marked by high failure rates. An early-phase compound may have a promising outlook, but only preclinical and clinical trials will demonstrate its efficacy, quality, and safety. In addition, sunk costs increase when a failure occurs in upstream R&D phases. A phase III failure is significantly more costly than a preclinical failure because each phase is associated with a certain amount of required investment. In sum, about 4% of investigated compounds become biotherapeutic medicines compared with 14% for small molecules.<sup>21</sup>

In order for the R&D process to be sustainable, each approved medicine or vaccine must cover its own R&D costs, provide funds for reinvestment into other R&D streams, and mitigate sunk costs. For this to be possible, a country's legal system must recognize exclusivity

rights in the manufacture and sale of pharmaceutical products for a certain period of time.

The cost of R&D is on the rise. Bringing a medicine to market in 2010 cost approximately USD \$1.3 billion, compared with about USD \$138 million in 1975.<sup>22</sup> Thus R&D costs have jumped nearly tenfold in 35 years, meaning that a medicine produced in 2010 would need to be ten times more profitable in order to recoup its R&D investment.

Clinical trials are the lengthiest and costliest investments, accounting for more than half of the total R&D expenditures. The clinical phase may take up to six years and cost nearly 60% of the total R&D investment.<sup>23</sup> Both length and costs are related to regulatory requirements aimed at ensuring scientific integrity, efficacy, safety, and quality of medicines. However, regulatory authorities must strike a balance; regulations should minimize costs by removing unnecessary burdens and bureaucracy, while ensuring a high threshold of quality.

<sup>20</sup>PhRMA, "2011 Pharmaceutical Industry Profile," [http://www.phrma.org/sites/default/files/159/phrma\\_profile\\_2011\\_final.pdf](http://www.phrma.org/sites/default/files/159/phrma_profile_2011_final.pdf).

<sup>21</sup>Laura Magazzini, Fabio Pammolli, and Massimo Riccaboni, *Market Structure, Sunk Costs and Scope Economies in Pharmaceutical R&D*, 2010, [http://www.webmeets.com/files/papers/EARIE/2010/333/MPR\\_EARIE.pdf](http://www.webmeets.com/files/papers/EARIE/2010/333/MPR_EARIE.pdf).

<sup>22</sup>Joseph A. DiMasi, Ronald W. Hansen, and Henry G. Grabowski, "The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs," *Journal of Health Economics* 22, no. 2 (March 2003): 151–185; Joseph A. DiMasi and Henry G. Grabowski, "The Cost of Biopharmaceutical R&D: Is Biotech Different?" *Managerial and Decision Economics* 28, no. 4–5 (2007): 469–479; Global Health Technologies Coalition and Policy Cures, *Saving Lives and Creating Impact: Why Investing in Global Health Research Works* (Washington DC: GHTC, 2012), <http://www.ghtcoalition.org/files/Savinglivesandcreatingimpact.pdf>.

<sup>23</sup>EFPIA, *The Pharmaceutical Industry in Figures* (Brussels: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, 2012), <http://www.efpia.eu/pharmaceutical-industry-figures-edition-2012>.



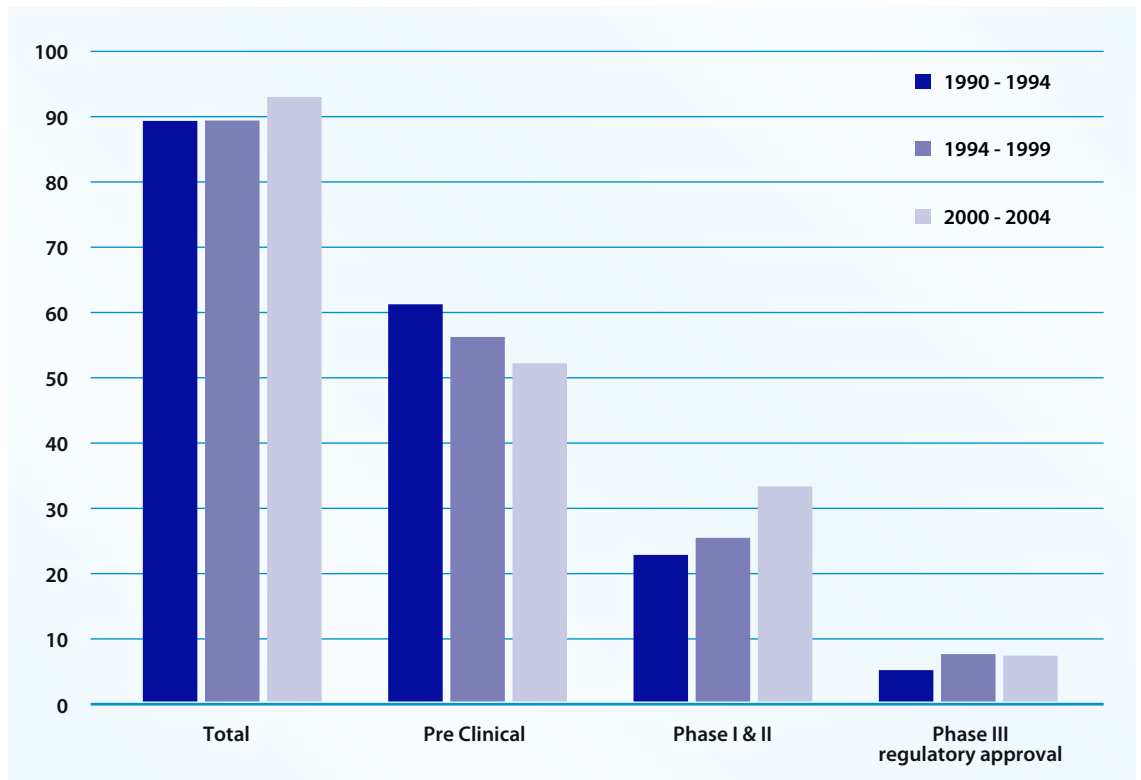


Chart 1. Pharmaceutical R&D failure rates.<sup>24</sup>

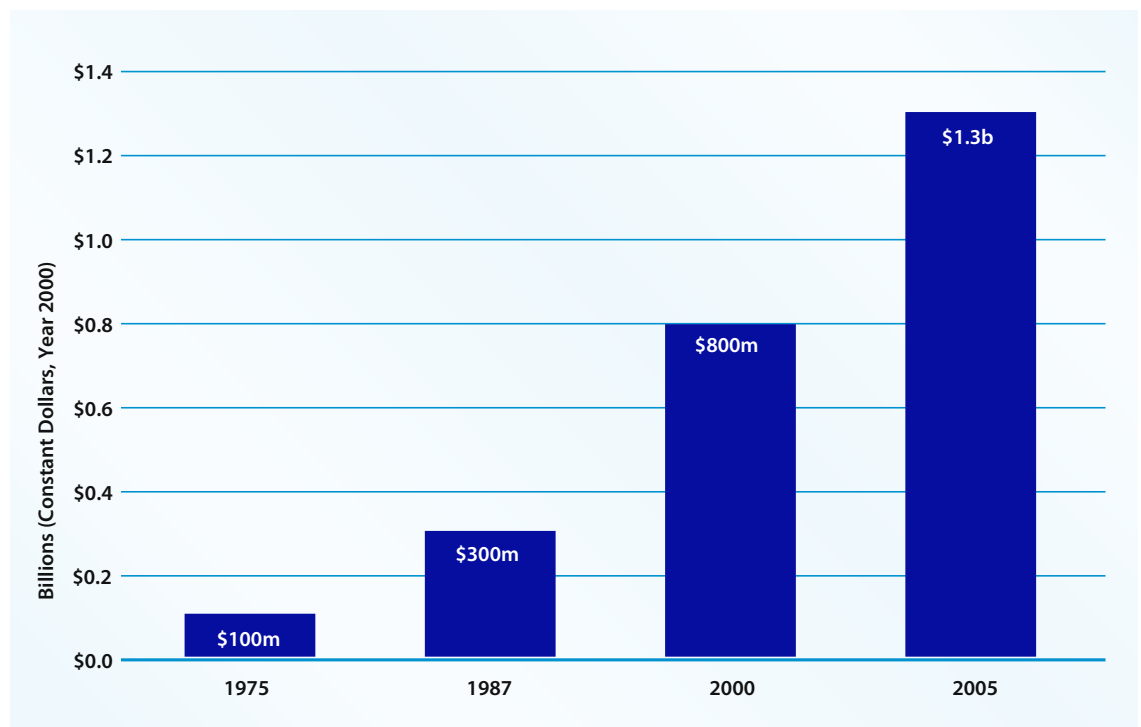


Chart 2. The cost of bringing one medicine to market.<sup>25</sup>

<sup>24</sup>Market Structure, Sunk Costs and Scope Economies in Pharmaceutical R&D, Magazzini, et al, 2010.

<sup>25</sup>DiMasi et al., 2003, op.cit; DiMasi and Grabowski, 2007, op.cit.

### TransCelerate: Cooperating to Speed the Development of New Medicines

Ten of the world’s leading biopharmaceutical companies have joined forces to create TransCelerate BioPharma, a non-profit organization that will concentrate on shortening the time it takes to bring new pharmaceuticals to market. The main goal of the initiative is to agree on industry-wide standards to make it easier for practitioners to share and understand clinical trial data.

TransCelerate will initially focus its efforts on five separate projects that improve the efficiency of clinical trials, the most expensive phase of the medicine discovery process. The first projects include standardizing the process of training doctors to work in clinical trials, creating common data notation standards, building a shared web portal for doctors enrolling patients in clinical trials to consult, and standardizing how the risk to patients is measured in studies. By reducing duplication and making it easier for stakeholders to communicate with each other, TransCelerate will help shorten the pharmaceutical development process while simultaneously reducing costs.

Founding companies include Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, BMS, Eli Lilly, GSK, Johnson & Johnson, Pfizer, Genentech and Sanofi. Membership in TransCelerate is open to all pharmaceutical and biotechnology companies who can contribute to and benefit from these shared solutions.

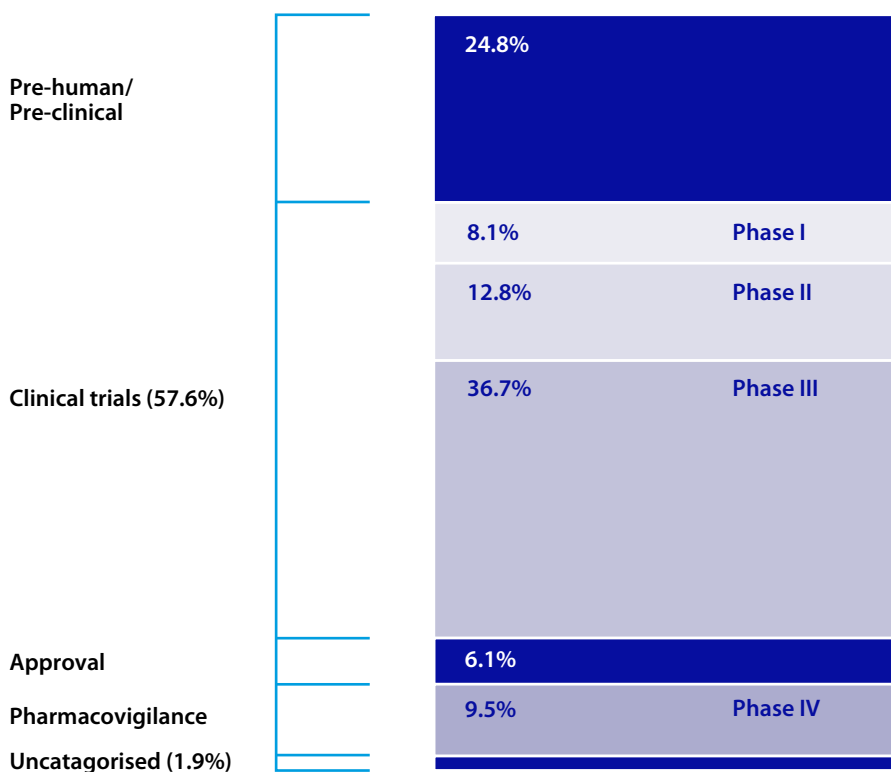


Figure 7: Allocation of R&D investments by function (%).<sup>26</sup>

<sup>26</sup> EFPIA, *The Pharmaceutical Industry in Figures Key Data 2012* (Brussels: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, 2012), <http://www.efpia.eu/sites/www.efpia.eu/files/EFPIA%20Figures%202012%20Final.pdf>.

	1999	2005	% Change
Procedures per Trial Protocol (Median) (e.g. bloodwork, routine exams, x-rays, etc.)	96	158	65%
Length of Clinical Trial (Days)	460	780	70%
Clinical Trial-Participant Enrollment Rate (% of volunteers meeting trial criteria)	75%	59%	-21%
Clinical Trial-Participant Retention Rate (% of participants completing trial)	69%	48%	-30%

**Table 1. R&D clinical trial phase complexity.**<sup>27</sup>

Clinical regulations are nevertheless becoming increasingly strict and difficult to satisfy. By some estimates, the number of clinical procedures grew by 49% between 2000-03 and 2004-07<sup>28</sup> to meet demands by regulatory authorities for additional data to support clinical trial submissions. Stricter regulations are reducing possible volunteer numbers, adding to the cost and complexity of clinical trial design. The success of a clinical trial is highly dependent on patient enrolment and retention; during the same period, the number of eligibility criteria for participation in a clinical trial increased by 51%, leading to lower enrolment and retention rates.<sup>29</sup>

Patent rights for pharmaceuticals do not parallel the innovation and regulatory processes. In most national jurisdictions, patent rights are available for a fixed term

from the date of invention. Yet lengthy regulatory and innovation lead times mean that in practice pharmaceutical products benefit from far less than the patent term. For example, candidate small molecules are normally patented during the molecular discovery period. If a patent is granted, the term begins during the very early stages of a molecule's discovery. However, that molecule will not be ready for market entry as a medicine for another 9 to 13 years.<sup>30</sup>

Despite these scientific, economic, and regulatory risks, the research-based pharmaceutical industry is currently developing over 3,000 novel molecules.<sup>31</sup> In addition to scientific innovation, the industry is constantly evolving its business model, for example through partnerships, to respond to greater economic pressure.

<sup>27</sup>Tufts Center for the Study of Drug Development, "Growing protocol design complexity stresses investigators, volunteers," *Impact Report* 10, no. 1 (Jan/Feb 2008), [http://csdd.tufts.edu/files/uploads/jan-feb\\_impact\\_report\\_summary.pdf](http://csdd.tufts.edu/files/uploads/jan-feb_impact_report_summary.pdf).

<sup>28</sup>Tufts Center for the Study of Drug Development, "Rising Protocol Complexity, Execution Burden Varies Widely by Phase and TA," *Impact Report* 12, no. 3 (May/June 2010).

<sup>29</sup>Ibid.

<sup>30</sup>See, e.g., *supra* Figure 6, "Pharmaceutical Regulatory Process."

<sup>31</sup>PhRMA, *2012 Pharmaceutical Industry Profile*, op. cit.

### An Innovation Ecosystem

The research-based pharmaceutical industry has addressed the changing innovation landscape by rethinking the way it innovates. In particular, medicine discovery is no longer the linear process that it may have been in the past. Traditional pharmaceutical R&D was largely done by the same entity in a step-by-step fashion, blind to other firms' activity, and largely dependent on downstream and upstream inputs. Inevitably, this process promoted a "boom and bust" innovation model: innovation pipelines were either brimming with

promising medicines or trying to fill a void. Today's innovation is increasingly iterative and networked. Various contributors may enter at any step of the innovation process. For example, early-stage bio-molecular discovery may be done in collaboration with other private firms. Academic work relating to protein mapping may be used to pinpoint additional indications. The goal is simple: to foster an ecosystem to utilize collective knowledge and provide patients with more life-saving medicines.

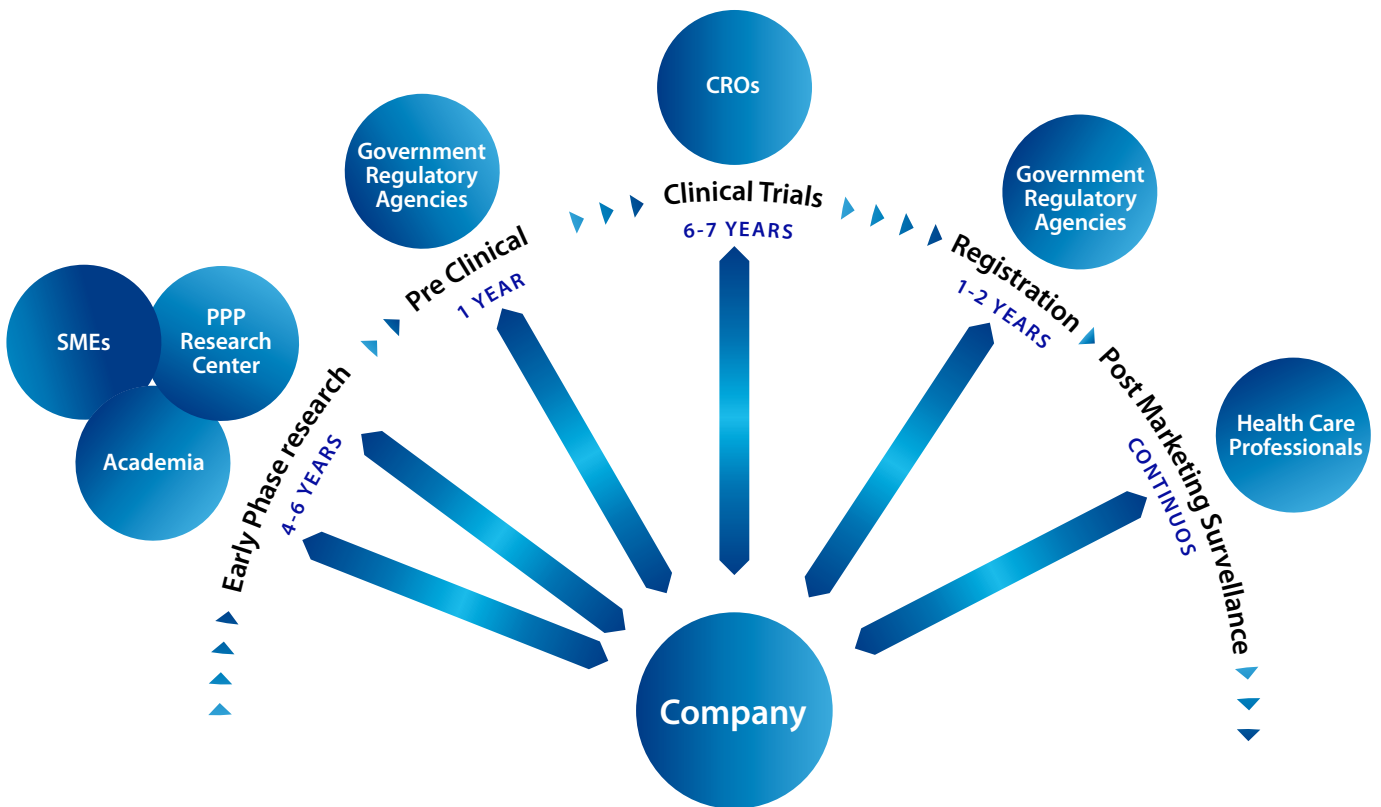


Figure 8: Pharmaceutical R&D networks.

An R&D ecosystem accelerates innovation because R&D can be coordinated to include inputs from various stakeholders. There is a vast amount of research and knowledge inherent in any particular therapeutic area. Yet communication between discrete research groups is often minimal and may result in redundant work. Public institutes, academic research groups, and even competing firms can benefit one another by coordinating research efforts. For example, firms may collaborate through private-public partnerships to pursue joint research into identifying suitable biomarkers to monitor certain therapeutic classes.<sup>32</sup> Likewise, competing firms may be able to collaborate and design a clinical trial that is broadly applicable.<sup>33</sup> In each case, all participants benefit. Costs are generally reduced because they are borne by multiple participants, and knowledge and know-how are transferred.

In addition to creating a network of innovators, ecosystem innovation diversifies R&D contributions. R&D efforts can be separately focused on novel molecules, formulations, and indications. Molecules may be engineered to complement particular proteins, or proteins may be matched to existing molecules. For example, an academic study of protein interactions may suggest that a known molecule exhibits other therapeutic effects. In this situation, the traditional R&D focus is reversed: instead of matching a novel molecule to an indication, a novel indication is researched.

### **The Structural Genomics Consortium (SGC)**

This not-for-profit organization supports the discovery of new medicines by carrying out pre-competitive research in structural and chemical biology. The SGC identifies and maps three-dimensional structures of human proteins, which are the targets for drug discovery. Learning about the precise structure of human proteins provides important clues to discover new therapeutics.

The consortium includes active research facilities at the Universities of Toronto and Oxford and the Karolinska Institutet in Stockholm. Current funders of the SGC include GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Takeda Pharmaceutical, Pfizer, the Novartis Research Foundation, the Wellcome Trust, and Canadian granting agencies. More than 200 scientists from academia and industry collaborate within SGC, and all partners make this early-stage research openly available with no patents or restrictions.

More information at: <http://www.thesgc.org>.

<sup>32</sup>See, e.g., The Biomarkers Consortium, <http://www.biomarkersconsortium.org>.

<sup>33</sup>See, e.g., Structural Genomics Consortium, <http://www.thesgc.org>.



# *New Challenges in Pharmaceutical Innovation*



## New Challenges in Pharmaceutical Innovation

Major scientific advances are marked by putting theories into practice. The most exciting advances are easily measured and affect our daily lives. From early synthetic organic chemistry experiments to computational genome modeling, the pharmaceutical industry touches the day-to-day lives of almost everyone. The prime measure of the industry's impact is arguably increased human life expectancy. Ever since the discoveries of early pharmaceutical substances, like insulin and penicillin, both longevity and quality of life have significantly improved.

There is still much to be discovered. The research-based pharmaceutical industry uses various technologies and processes to explore promising therapeutic areas. For example, collaborations with public institutes have yielded promising bioinformatics, which may be used to map protein–molecule interactions. Computational methods and collaborations like these make the research and development process more efficient, thereby producing more innovative therapeutics and vaccines available to patients.

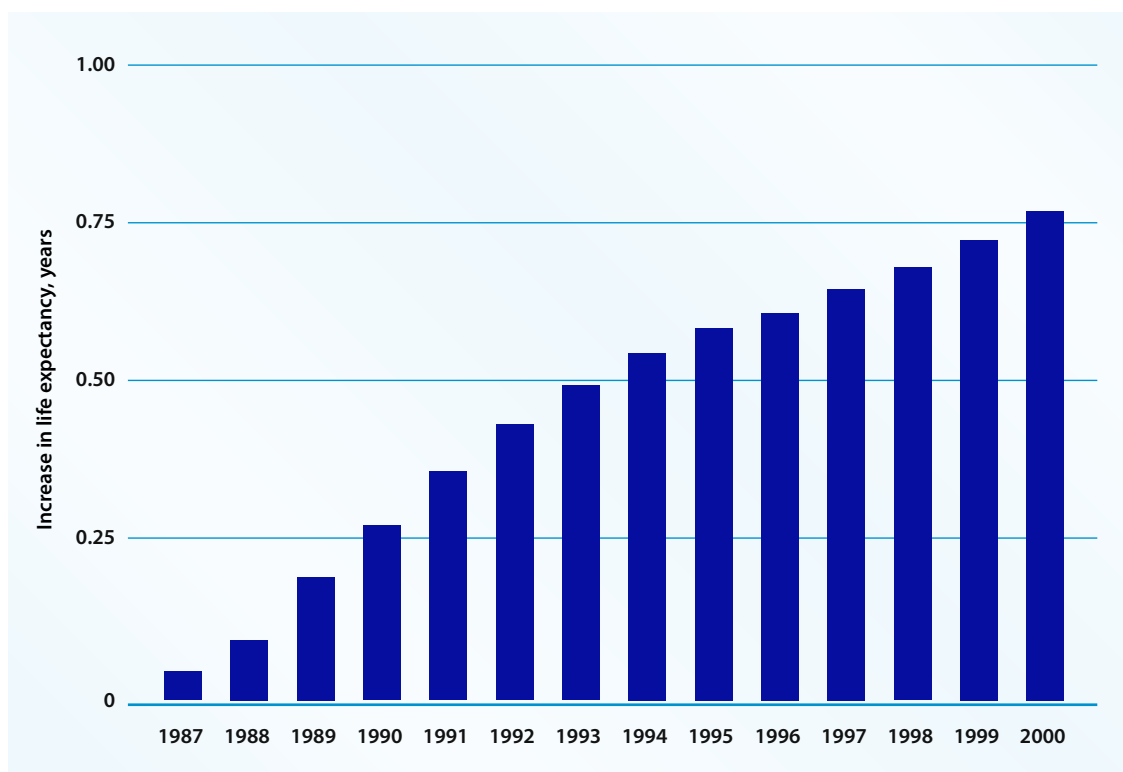


Chart 3: Net increase of human longevity, 1987-2000.<sup>34</sup>

<sup>34</sup>Frank R. Lichtenberg, "The Impact of New Drug Launches on Longevity: Evidence from Longitudinal, Disease-level Data from 52 Countries, 1982-2001," *International Journal of Health Care Finance and Economics* 5, no. 1 (2005): 47-73.



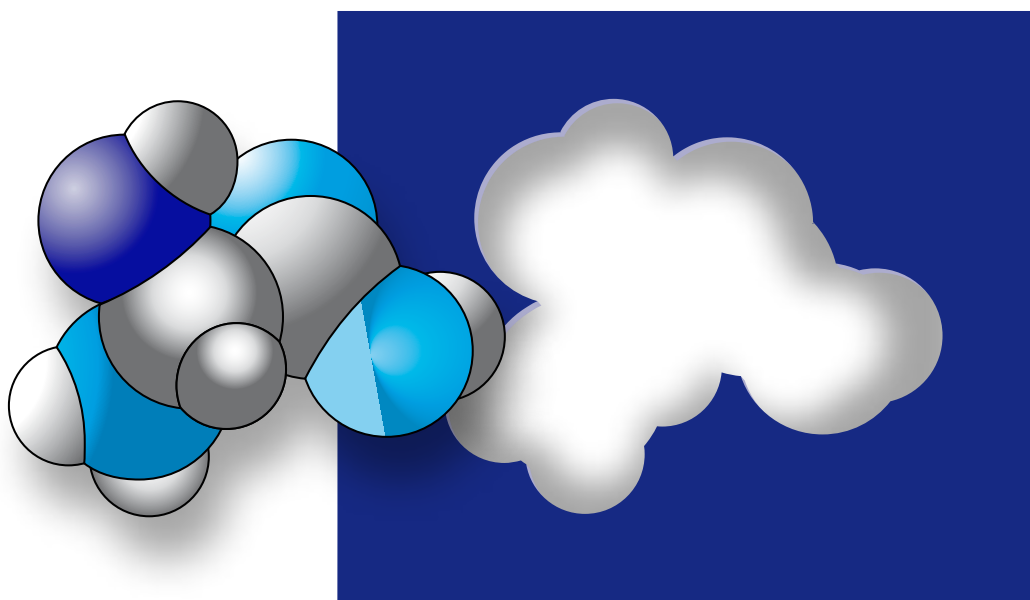
## Tools of the Trade

Pharmaceutical innovation depends on a sound understanding of disease mechanisms. Major scientific advances, including the 1953 discovery of the double-helix model of DNA and the 2001 sequencing of the human genome, have revolutionized our understanding of the human body and hereditary disposition to disease. Advances in genomic, proteomic and chemical sciences allow scientists to understand the molecular workings of human disease.

Designing and improving novel therapeutics is like making a key, except that there is no duplicate key to copy and the lock to be opened is not fully understood. The goal of many pharmaceutical products is to interact with a particular human protein. Understanding the molecular structure of target proteins and modeling proposed molecular interactions enable scientists to monitor and address complex relationships between biological pathways and therapeutics. Information relating to a protein's structure provides insight into matching a molecular "key" (a medicinal product) to a protein "lock."

Scientists rely on imaging technologies, including magnetic resonance imaging (MRI) and x-ray crystallography, to generate genetic maps. Applying computational methods to such maps helps to determine protein structures. Gene expression maps identify a particular structure's characteristics at a molecular level. For example, many cholesterol medicines inhibit enzymes (proteins) that are required to produce cholesterol. A gene expression map of the enzyme enables scientists to view possible interaction sites. A molecule may then be engineered, or matched, to complement the identified interaction site.

Early pharmaceutical discovery research was not as technologically refined. Before computational models were developed, researchers proceeded by trial and error. Medicine and protein interactions were studied manually, and results were recorded. If a therapeutic effect was noted, the molecule proceeded to further testing.



**Figure 9:** Compounds interact with human proteins like keys fit into a lock.

Computational methods have drastically changed the small molecule discovery process. Researchers consult compound databases that contain potential matches between molecular compounds and proteins, run computer-based predictions about how these molecules will interact with a given protein, and create three-dimensional structures of molecule-protein interactions. These provide a visualization of optimal molecular designs that affect the target protein.<sup>35</sup>

Furthermore, genomics and imaging technologies have helped identify biological markers, or biomarkers. Biomarkers are objective indicators for biological pathways or pathogenic processes, and are especially critical during R&D clinical phases. Identifying a biomarker is important when studying pharmacological responses to therapeutic compounds because biomarkers provide quantifiable results. Biomarkers may be very simple, or extremely complex. For example, blood pressure is a relatively simple biomarker for cardiovascular health. Deviations from normal blood pressure may indicate external stresses on the cardiovascular system. Introduction of a cardiovascular medicine may be validated by stabilized blood pressure. Such biological markers may be used at each stage of the research and development process and can be used to help monitor risk, presence and progression of diseases, and the effectiveness of treatment.<sup>36</sup>

Identifying biomarkers is an important component of pharmaceutical R&D because clinical trials require data for treatment efficacy, quality, and safety. The greater the specificity of a given biomarker to an underlying disease pathway, the better researchers can monitor and quantify the efficacy of treatment.<sup>37</sup> However, identifying biomarkers is a difficult process. There are many diseases, including cancers and systemic diseases, which lack suitable biomarkers. The research-based

pharmaceutical industry has focused a large component of its R&D efforts on screening various disease pathways for appropriate biomarkers.<sup>38</sup>

Where challenges exist, innovative solutions follow. The industry's scientific challenges have largely involved understanding therapeutic interactions at molecular level. In other words, before making a key the lock is studied. This sometimes creates scientific and economic bottlenecks because pinpointing biomarkers enables research indirectly: in some circumstances, how to study a therapeutic interaction is understood, but a therapy itself has yet to be developed. Innovation ecosystems aim to avoid such bottlenecks by bringing in various stakeholders at different points in the R&D pipeline. Thus, biomarker research may be executed in partnership with an academic institute, visualizing a target protein may be done through a pre-competitive consortium, and finally a molecule may be designed in-house.

The following is an overview of some of the industry's recent scientific advances.

## ***Innovations Improving Global Health***

Technological advances in research and development have opened many avenues of investigation to better prevent and treat diseases. From cancer to mental and neurological disorders, the range of new pharmaceutical products is continuously growing. At the same time, each of these areas is technologically demanding, with researchers confronting new molecular challenges as greater specificity in targeting illness is required. In addition, individual pharmaceutical companies are often becoming specialized in niche therapeutic areas because different diseases require specific expertise and equipment.

<sup>35</sup>Roche, "Innovation and Technologies," 2012, [http://www.roche.com/innovation\\_and\\_technologies.htm](http://www.roche.com/innovation_and_technologies.htm).

<sup>36</sup>Roche, *Biotechnology - New Directions in Medicine* (Basel, Switzerland: F. Hoffman-La Roche, 2008), [http://www.roche.com/biotechnology\\_new\\_directions\\_in\\_medicine.pdf](http://www.roche.com/biotechnology_new_directions_in_medicine.pdf).

<sup>37</sup>Ibid.

<sup>38</sup>Jackie Hunter and Susie Stephens, "Is Open Innovation the Way Forward for Big Pharma?" *Nature Reviews Drug Discovery* 9, no. 2 (February 2010): 87-88.

## Non-communicable Diseases

Non-communicable diseases (NCDs) are increasingly burdening patients and healthcare systems worldwide.<sup>39</sup> In economic terms, NCDs are predicted to cost the world economy an estimated USD \$35 trillion by 2025.<sup>40</sup> In the United States alone, according to some estimates, cancer has knocked USD \$18.2 billion off GDP due to lost productivity from illness, and USD \$112 billion due to mortality costs.<sup>41</sup>

Recognizing the growing health and economic burden of these diseases, the research-based pharmaceutical industry has more than 2,400 new medicines in the pipeline to treat cancer, diabetes, heart disease, and asthma.<sup>42</sup> Research strategies are focused on overcoming a number of scientific challenges, particularly at the molecular level, that are associated with non-communicable diseases.

One of the greatest challenges is determining the root causes of NCDs. Especially difficult is identifying specific biomarkers that are uniquely associated with the underlying disease. For example, research on treatments for rheumatoid arthritis, an auto-immune disease where the immune system affects the joints, is at a standstill

because there is no biomarker suitable to quantify medicine efficacy. R&D in this area is thus predominantly concerned with identifying a suitable protein that can be used to diagnose and monitor the disease in large patient populations.<sup>43</sup> In addition to searching for biomarkers, the industry has made significant advances in therapies that work either to stop cancer growth or to kill cancer cells. Many companies are using imaging and computational technologies to address the underlying mechanisms of cancers. This has led to several biotherapeutic advances in treating cancer. In fact, some cancers may be managed as chronic diseases.<sup>44</sup> However, cancer remains one of the world's largest healthcare challenges, with an estimated 12 million deaths annually expected by 2030.<sup>45</sup>

Other R&D pipelines are also promising. Substantial benefits are expected from the nearly 300 medicines that are in development to treat heart disease and stroke. In the US, it has been estimated that existing medicines to control blood pressure and cholesterol have already helped reduce the number of deaths attributed to such diseases by 28% between 1997 and 2007.<sup>46</sup> These innovative treatments are significant improvements over invasive cardiac surgeries and wait-and-see "treatments."

	Phase I	Phase II	Phase III	Regulatory Review	Total
<b>Cancer</b>	654	795	208	25	<b>1682</b>
<b>COPDs and Asthma</b>	34	68	26	3	<b>131</b>
<b>CVDs</b>	117	150	74	16	<b>357</b>
<b>Diabetes</b>	91	107	58	20	<b>276</b>

**Table 2: Medicines in development for NCDs.**<sup>43</sup>

<sup>39</sup>A recent study found that 80% of all NCD deaths worldwide occur in low- and middle-income countries. D.E. Bloom et al., *The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases* (Geneva: World Economic Forum, 2011), [http://www3.weforum.org/docs/WEF\\_Harvard\\_HE\\_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases\\_2011.pdf](http://www3.weforum.org/docs/WEF_Harvard_HE_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases_2011.pdf)

<sup>40</sup>Bruce Heilbruth, "Double Burden," *Development Asia*, no. 11 (December 2011).

<sup>41</sup>Dan Greenberg et al., "When Is Cancer Care Cost-Effective? A Systematic Overview of Cost-Utility Analyses in Oncology," *Journal of the National Cancer Institute* 102, no. 2 (January 2010): 82–88.

<sup>42</sup>IFPMA, *Framework for Action on NCDs – 2011-12 Progress Report* (Geneva: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations, 2012).

<sup>43</sup>Ibid. In certain cases, one molecular compound can serve multiple indications. When the trial phase was not disclosed, compounds were categorized as Phase I. Compounds publicly listed as Phase I / II were considered as Phase II. Compounds publicly listed as Phase II / III were considered as Phase III.

<sup>44</sup>Bayer HealthCare Pharmaceuticals, "Small and Large Molecules: Drugs on a Chemical and Biological Basis," 2012, <http://www.bayerpharma.com/en/research-and-development/technologies/small-and-large-molecules/index.php>.

<sup>45</sup>AstraZeneca, "Focus on Disease," 2012, <http://www.astrazeneca.com/Research/Focus-on-disease>.

<sup>46</sup>PhRMA, "Heart Disease and Stroke," 2012, <http://www.phrma.org/research/heart-disease-stroke>.

<sup>47</sup>IFPMA, *Ending Neglected Tropical Diseases* (Geneva: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations, 2012), <http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2012/IFPMA-NTD-NewLogoJUNE2.pdf>.

## Mental and Neurological Disorders

One of the most pressing therapeutic areas today is mental and neurological disorders (MNDs). These illnesses, including Alzheimer's disease, depression, autism, bipolar disorder, and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), present some of the most difficult R&D challenges because neurological pathways are not well understood and suitable biomarkers have yet to be identified. However, the need for treatments is great. According to the World Health Organization (WHO), one in four individuals will suffer from a mental illness at some point in their life. In the US, it is currently projected that by 2050 Alzheimer's disease alone will affect up to 16 million Americans, up from 5.4 million individuals today, at an annual care cost of USD \$1.1 trillion.<sup>49</sup>

The number of MND therapies has grown over the years, but due to the complex nature of mental diseases, most treatments affect physical symptoms<sup>50</sup> and provide little systemic relief. As such, these treatments merely mask patients' symptoms. Development of medicines in this area has been slow because therapeutic mechanisms are usually complex and the incidence of MNDs is drastically under-reported. In addition, significant economic barriers exist when compared to other disease areas. For example, clinical approval success rates are much lower, requiring about 35% more time to receive regulatory approval.<sup>51</sup>

Gathering information about sufferers is one of the biggest challenges to developing therapeutics for MNDs. In many societies, such illnesses are stigmatized, which may prevent sufferers from seeking help. Furthermore, symptoms are often difficult to recognize due to slow disease progression. In the case of Parkinson's disease, for example, the rate of degeneration is quite slow over more than 10 years. Patients may seem asymptomatic because the disease subtly affects motor skills and vision over a prolonged period.<sup>52</sup> Many sufferers dismiss such changes as age- or stress-related, thereby delaying care until very late stages of disease onset. Many MNDs are thought to have genetic origins, but without more information on affected populations, it is difficult to identify at-risk groups and the biomarkers necessary for carrying out clinical studies.

It is also difficult to develop treatments for these diseases because the target organ—the brain—is still poorly understood. Only 50 years ago did scientists begin to understand the biology involved in mental and neurological disorders. Developing medicinal products for these illnesses requires significant inter-disciplinary collaboration because the diagnosis of MNDs often requires clinical practitioners to observe a patient's symptoms, rather than screening and quantifying biomarkers.

<sup>48</sup>World Health Organization, "Mental Disorders Affect One in Four People," 2001, [http://www.who.int/whr/2001/media\\_centre/press\\_release/en/index.html](http://www.who.int/whr/2001/media_centre/press_release/en/index.html).

<sup>49</sup>Alzheimer's Association, 2012 *Alzheimer's Disease Facts and Figures* (Chicago: Alzheimer's Association, 2012), [http://www.alz.org/downloads/facts\\_figures\\_2012.pdf](http://www.alz.org/downloads/facts_figures_2012.pdf).

<sup>50</sup>PhRMA, "Collaborations Between Public and Private Sector Are Critical to Advance Alzheimer's Research," 2012, <http://www.phrma.org/media/releases/collaborations-between-public-and-private-sector-are-critical-to-advance-alzheimers-research>.

<sup>51</sup>Tufts Center for the Study of Drug Development, "Pace of CNS Drug Development and FDA Approvals Lags Other Drug Classes," *Impact Report* 14, no. 2 (April 2012), [http://csdd.tufts.edu/files/uploads/mar-apr\\_2012\\_ir\\_summary.pdf](http://csdd.tufts.edu/files/uploads/mar-apr_2012_ir_summary.pdf).

<sup>52</sup>Boehringer-Ingelheim, "Fact Sheet: Parkinson's Disease (PD)," 2012 [http://www.boehringer-ingenheim.com/content/dam/internet/opu/com\\_EN/document/01\\_news/factsheets/factsheet\\_parkinsons\\_disease.pdf](http://www.boehringer-ingenheim.com/content/dam/internet/opu/com_EN/document/01_news/factsheets/factsheet_parkinsons_disease.pdf).

Advances in the molecular understanding of mental diseases have led to the development of novel therapies and vaccines, including vaccines that may prevent illnesses as varied as Alzheimer’s disease and cocaine addiction.<sup>53</sup> Many of these therapies target specific molecular pathways associated with underlying illnesses. One such treatment in development for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) works

by normalizing chemical signaling in the brain to allow neurons to communicate properly. Another therapy in development, for the treatment of major depression, seeks to protect the central nervous system against damage from chronic exposure to stress by recruiting the patient’s own neural stem cells.<sup>54</sup> In all, research efforts have produced nearly 200 advance treatment options to prevent and/or disrupt MNDs.<sup>55</sup>

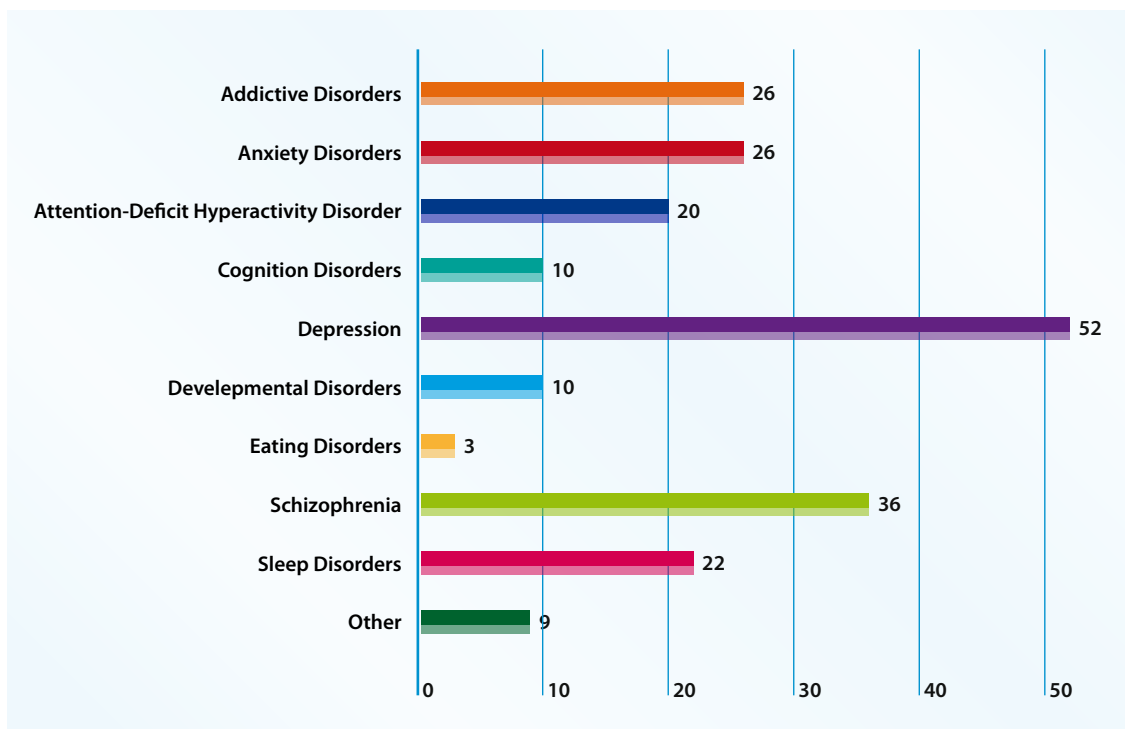


Chart 4: Number of medicines for mental illnesses in clinical trials.<sup>56</sup>

<sup>53</sup>PhRMA, “Medicines in Development for Mental Illnesses,” 2010, <http://www.phrma.org/sites/default/files/422/mental2010.pdf>; PhRMA, “Collaborations Between Public and Private Sector Are Critical to Advance Alzheimer’s Research,” op. cit.

<sup>54</sup>PhRMA, *Medicines in Development for Mental Illnesses*, op. cit.

<sup>55</sup>PhRMA, “Nearly 200 Medicines in Development for Mental Illnesses,” op. cit.

<sup>56</sup>PhRMA, *Medicines in Development for Selected Mental Illnesses and Addictive Disorders* (Washington DC: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2012).

## Infectious Diseases

By the mid-twentieth century, infectious diseases were thought to be a concern of the past. For the most part, childhood diseases had been eradicated by vaccine campaigns, bacterial infections could be controlled with “miracle drugs” such as penicillin, and living conditions had generally improved due to technological advances of industrialization. However, half a century later, infectious diseases continue to pose significant risk.<sup>57</sup> Seasonal influenza alone is responsible for over 250,000 deaths annually.<sup>58</sup>

The continued prevalence of infectious diseases is largely due to the underlying mechanisms of transmission. Generally, infectious diseases are transmitted by bacterial or viral pathogens. These pathogens wage war against an infected person’s immune system. Treatments work either by affecting pathogens or by boosting an individual’s immune response. However, pathogens can mutate and become resilient to treatments over time.

In addition to common bacterial infections, other infectious diseases are evolving. Pathogens are becoming resistant to antimicrobial and antiviral treatments, and viruses, such as HIV, pandemic influenza, and severe acute respiratory syndrome (SARS), have demonstrated the need for significant R&D efforts. Generally, there are two treatment options: vaccines and medicines.

### Preventatives: Vaccines

Vaccines proactively defend against infectious diseases by “training” an individual’s own immune system to protect itself against a particular pathogen. The underlying mechanism of action aims to stimulate the body’s immune response to recognize and destroy introduced antigens. Antigens are unique surface proteins of infectious disease-causing pathogens. In response to vaccination, the immune system produces

antibodies that match the introduced antigen.

When that particular antigen is later reintroduced by disease transmission, the body is already stocked with appropriate antibodies.<sup>59</sup>

Developing effective vaccines is difficult because matching antibodies and antigens requires a high degree of specificity. The process is further complicated by the existence of multiple antigens corresponding to one pathogen and the rapid evolution of pathogen genetics. Through natural mutations, antigen characteristics change and produce new “strains” of pathogens. Existing vaccines that were effective against pre-mutated viruses may be rendered ineffective.

Once strains are identified, industry can mobilize antibody production and begin formulating vaccines. A large part of vaccine R&D is dedicated to formulating multi-strain vaccines, aimed at producing one inoculation that will be effective against multiple pathogenic strains. Extending vaccine shelf-life is also important because biologics tend to degrade quickly. This is especially relevant in remote areas where refrigeration and stable temperature environments are not readily available.

In addition, advances are being made in vaccine delivery and production methods. New technologies are making inoculations less painful and more sanitary. For example, syringe-based delivery of seasonal influenza antigens may be replaced with nasal or subcutaneous administration. This is especially useful for vaccinating children and large numbers of people because nasal or subcutaneous inoculation is minimally invasive.

In all, vaccine R&D involves inputs from many sources; development requires identifying strains, producing strain-specific antigens, formulating and delivering antigens, and preserving vaccines. This is a concerted effort between national health agencies, public academic institutes, and private R&D consortiums.

<sup>57</sup>World Health Organization, World Health Statistics (Geneva: World Health Organization, 2012), [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2012/en/index.html](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en/index.html).

<sup>58</sup>World Health Organization, “Influenza (Seasonal),” Fact Sheet No. 211, April 2009, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>.

<sup>59</sup>College of Physicians of Philadelphia, “The History of Vaccines: The Future of Immunization,” 2012, <http://www.historyofvaccines.org/content/articles/future-immunization>.

### Seasonal Influenza Vaccines

Influenza strains correspond to antigens present on the surface of the virus. During any given season, numerous strains may be present and new strains may arise from mutations. Effective vaccines require researchers not only to formulate appropriate antibodies, but also to predict a particular year’s influenza strain.

Collaborative innovation helps industry and government health officials to predict influenza trends. About every six months, at least three influenza strains are identified for upcoming vaccination seasons. This process involves gathering information and projections from various national health institutes. Certain pandemic strains may also be identified, based on predicted mutations of existing strains.

More information at: <http://www.ifpma.org/global-health/influenza>.

### Treatments: Medicines

Once a disease is transmitted and contracted, vaccination options may be too late. In fact, vaccines are difficult to produce for many infectious diseases because antigens rapidly mutate, rendering vaccines ineffective. However, other pharmaceutical products, such as small molecules or biotherapeutics, may manage or treat contracted infectious diseases. The major scientific hurdle in this class of medicines is mapping the pathogen’s molecular structures. The goal is to destroy the underlying pathogen or to stunt its replication. As with medicine discovery, in order to produce effective

treatments, a thorough understanding of the target protein is necessary.

Pathogens are capable of building antimicrobial resistance (AMR). AMR emerges when infectious disease-causing microbes—whether fungal, bacterial, or viral—develop resistance to therapies that were developed to combat them. Therapeutics that were once successful may be completely ineffective against resistant microbes. The immediate impact of resistance is an increased risk of infectious disease mortality.<sup>61</sup>

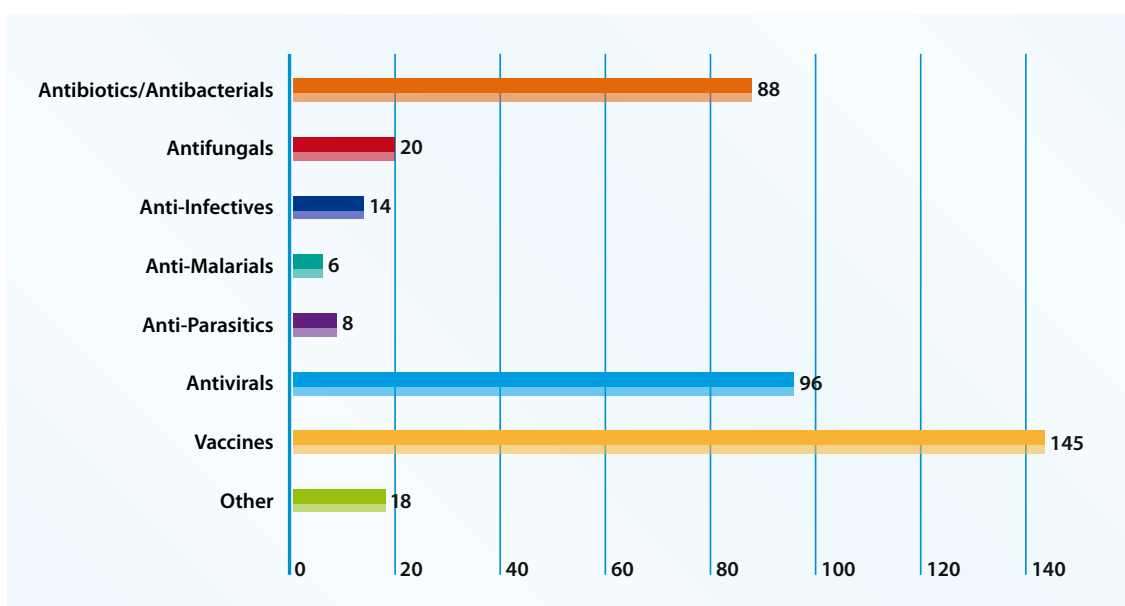


Chart 5: Medicines in development for infectious diseases.<sup>60</sup>

<sup>60</sup>PhRMA, *Medicines in Development for Infectious Diseases*, (Washington DC: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2010), <http://www.phrma.org/research/medicines-development-infectious-disease>.

<sup>61</sup>David Heymann, “Resistance to Anti-Infective Drugs and the Threat to Public Health,” *Cell* 124, no. 4 (February 24, 2006): 671–675.

Medical and scientific communities became aware of the AMR risk shortly after penicillin was developed.<sup>62</sup> However, for some time, only the most resilient microbial strains were transmitted because treatments were largely effective against other strains. Growing resistance is due to a number of factors; misdiagnosis, over-treatment, and improper use all contribute to promoting AMR strains of microbes.<sup>63</sup> In other words, improper use of antimicrobials has increased the rate of selective pressure, thereby fostering AMR microbial strains.<sup>64</sup>

The research-based pharmaceutical industry is actively pursuing a variety of solutions to overcome the limitations of earlier antimicrobial therapeutics. R&D efforts have diverged from broad-based antibiotics to narrowly targeted therapeutics. Instead of developing an antibiotic that destroys bacterial cell walls regardless of strain, new medicines target only pathogenic strains.<sup>65</sup> Other R&D approaches are directed at inhibiting key reproductive processes. This approach is inherently less prone to AMR because the microbe is not directly affected, only the environment in which it reproduces.<sup>66</sup> Although these approaches have produced promising

laboratory results, clinical trials have been generally difficult to organize due to the relative unavailability of patients with AMR-strain infections.<sup>67</sup>

Another notable area of infectious disease research relates to the development of HIV antiviral therapies. Current treatments permit HIV patients to manage the disease and maintain normal lifestyles. In fact, antiretroviral therapies, which interfere with the replication process of the HIV virus, have been so successful that measurements of HIV concentration in blood samples often return negative results under standard viral load tests.<sup>68</sup> However, despite successfully managing HIV, therapeutics have yet to eradicate the virus. Eradication is complicated because HIV remains dormant in cells, posing an ever-present risk that it may return.

Current HIV research is diverse. Researchers are focusing on treatments and gene therapies that remove or destroy HIV viral particles, maintain virus dormancy, or filter viral particles from infected patients.<sup>69</sup>

### Partnerships for AMR Research

The Innovative Medicines Initiative (IMI) is a hub that aims to facilitate private and public R&D collaborations. It is a joint undertaking between the European Union (EU) and the European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) to research and develop medicines against antimicrobial resistance (AMR) microbes. The European Commission's Seventh Framework Programme contributed €1 billion to the IMI research program and that amount will be matched by in-kind contributions from EFPIA member companies, for a total of €2 billion.

IMI is fostering a collaborative innovation ecosystem involving public and private researchers. In 2012, IMI began an AMR R&D program called "Combating Antimicrobial Resistance - NewDrugs4BadBugs (ND4BB)." The program aims to connect various stakeholders to explore existing compounds and develop novel AMR medicines.

More information at: <http://www.imi.europa.eu>.

<sup>62</sup>Julian Davies and Dorothy Davies, "Origins and Evolution of Antibiotic Resistance," *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 74, no. 3 (September 1, 2010): 417–433; Stuart Levy and Bonnie Marshall, "Antibacterial Resistance Worldwide: Causes, Challenges and Responses," *Nature Medicine* 10 (2004): S122–S129.

<sup>63</sup>Davies and Davies, "Origins and Evolution of Antibiotic Resistance," op. cit.

<sup>64</sup>Heymann, "Resistance to Anti-Infective Drugs and the Threat to Public Health," op. cit.

<sup>65</sup>European Commission, "Antimicrobial Resistance," 2012, [http://ec.europa.eu/health/antimicrobial\\_resistance/policy/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/policy/index_en.htm).

<sup>66</sup>Levy and Marshall, "Antibacterial Resistance Worldwide," op. cit.

<sup>67</sup>The Economist, "Drugmakers and Antibiotics: The Path of Least Resistance," *The Economist*, May 12, 2012, <http://www.economist.com/node/21554542>.

<sup>68</sup>AVERT, "A Cure for AIDS," 2011, <http://www.avert.org/cure-for-aids.htm>.

<sup>69</sup>IFPMA, *Overview of Research-Based Pharmaceutical Industry Contributions to the Health-Related UN MDGs* (Geneva: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations, September 2010),



## Neglected Tropical Diseases

Neglected tropical diseases are a major public health problem, affecting nearly one billion people in lower-income countries. Many of these diseases, such as leprosy, lymphatic filariasis, and leishmaniasis, are endemic to rural areas of sub-Saharan Africa and poor urban settings in low-income countries in Asia and Latin America. The effects of these diseases are often severe, causing long-term disability, disfigurement, and impaired childhood growth as well as fatalities. As recently as 2006, an estimated 534,000 annual deaths were attributed to neglected tropical diseases.<sup>70</sup>

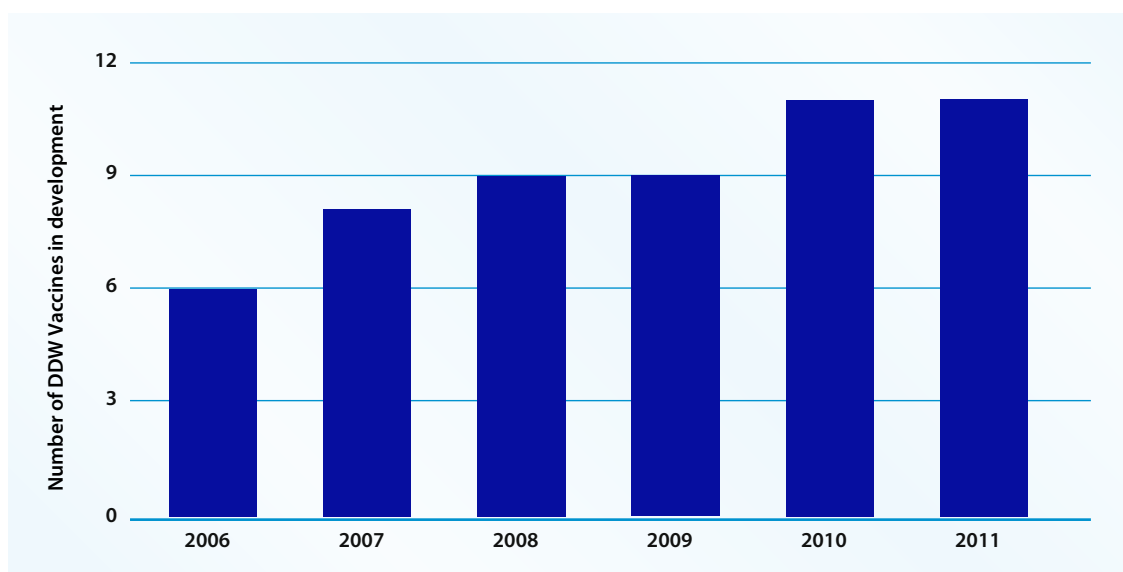
Decades-long research bottlenecks and funding deficits have led to a gap in effective treatments and prophylactics. But geographic and disease-specific challenges are pushing the R&D pharmaceutical industry to develop new therapeutics and vaccines.

Many neglected tropical diseases disproportionately affect children, so one research priority is to develop vaccines that give them immunity. There are 11 vaccines in development against diseases of the developing

world (DDW); five of these are for malaria,<sup>71</sup> which accounts for over 650,000 deaths each year.<sup>72</sup>

Major scientific breakthroughs in recent years have led to the development of new vaccines that are specifically adapted to diseases and strains dominant in developing countries. One such disease, pneumococcal disease, is responsible for 18% of child deaths in developing countries, killing more than half a million children under the age of five every year through infections like pneumonia, meningitis, or sepsis.<sup>74</sup> There are over 90 strains of bacterium responsible for the disease, and, prior to the 2011 launch of a pneumococcal conjugate vaccine specifically developed to reflect the serotypes circulating in developing countries, the only vaccine available was for strains circulating in developed countries.<sup>75</sup>

An important obstacle to developing vaccines for these diseases is that many are very complex and require significant attention to basic research to understand the disease mechanisms. Malaria, an illness caused by *Plasmodium* parasites, is a case in point.



**Chart 6: Number of vaccines in development for diseases of the developing world (DDW), 2005-2011.**<sup>73</sup>

<sup>70</sup>World Health Organization, *Neglected Tropical Diseases: Hidden Successes, Emerging Opportunities* (Geneva: World Health Organization, 2006).

<sup>71</sup>IFPMA, *Pharmaceutical Industry R&D for Diseases of the Developing World: Status Report* (Geneva: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations, November 2011), [http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Global%20Health/NTDs/Status\\_RnD\\_for\\_DDW\\_Nov2011.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Global%20Health/NTDs/Status_RnD_for_DDW_Nov2011.pdf).

<sup>72</sup>World Health Organization, "Malaria," Fact Sheet No. 94, April 2012, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/>.

<sup>73</sup>IFPMA, *Pharmaceutical Industry R&D for Diseases of the Developing World: Status Report* (Geneva: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations, November 2011), [http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Global%20Health/NTDs/Status\\_RnD\\_for\\_DDW\\_Nov2011.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Global%20Health/NTDs/Status_RnD_for_DDW_Nov2011.pdf).

<sup>74</sup>Anjali Nayar, "Pneumococcal Vaccine Rolls Out in Developing World," *Nature*, February 11, 2011, <http://www.nature.com/news/2011/110211/full/news.2011.89.html>.

<sup>75</sup>GAVI Alliance, *Pneumococcal Disease Fact Sheet* (Geneva: GAVI Alliance, 2011), <http://www.gavialliance.org/library/publications/gavi-fact-sheets/factsheet--pneumococcal-disease/>.

Malaria is preventable through the use of effective control interventions such as bed nets and insecticide spraying. The disease is curable with currently available therapeutics, but developing a vaccine is seen as the only way to provide truly broad-based protection to vulnerable populations by limiting transmission of the parasite.

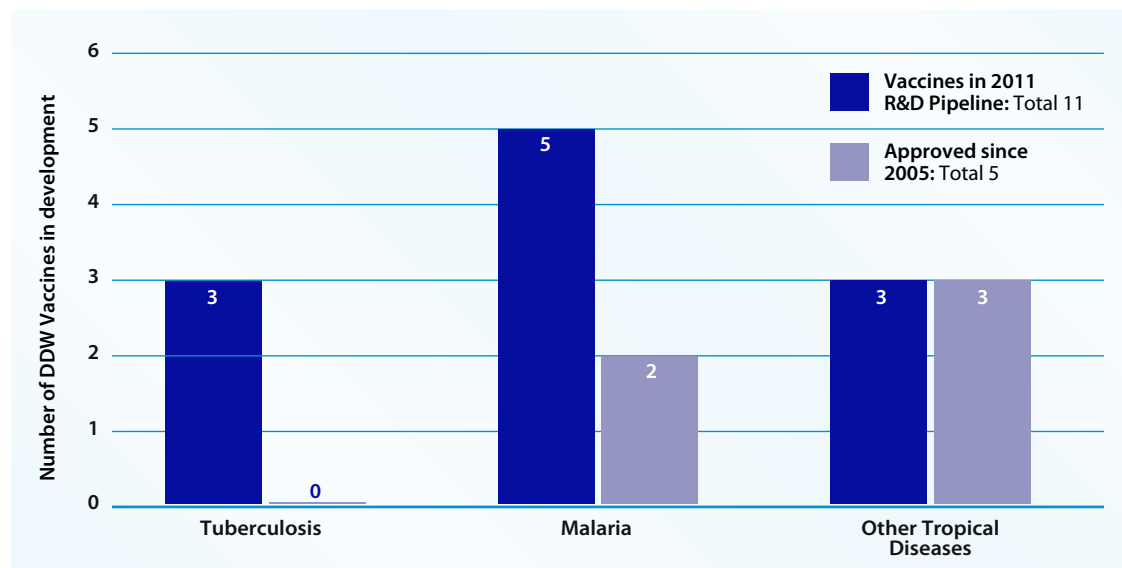
Until recently, a vaccine had seemed out of reach because the Plasmodium parasite has a complex life cycle and uses a variety of strategies to hide from the immune system by taking shelter inside human cells.<sup>76</sup> However, collaboration between the PATH Malaria Vaccine Initiative and GlaxoSmithKline has helped bring to Phase III of clinical trials a candidate vaccine that uses weakened whole parasites. Contrary to previous attempts to develop malaria vaccines, which were subunit vaccines, the use of whole parasites has allowed researchers to break the cycle of infection.<sup>77</sup>

A number of concurrent challenges exist in the development of therapeutic medicines for neglected tropical diseases. Some diseases, such as dengue, simply lack any kind of treatment, while a host of others – including leishmaniasis and sleeping sickness

– have treatments developed many years ago that are characterized by difficulty of administration, severe side-effects, lengthy treatment duration, and parasitic resistance. For example, older treatments for leishmaniasis require 15-30 days of hospital-based parenteral (artificial feeding) or intravenous treatment.<sup>79</sup> Ongoing development of oral treatments is expected to reduce the amount of time patients need to spend away from work and family.

The research-based pharmaceutical industry has been a leader in funding neglected disease R&D, contributing 16.4% of the global research total. The pharmaceutical industry was the only sector in 2010 to not decrease its funding levels.<sup>80</sup>

There are currently 374 medicines and vaccines<sup>81</sup> in the pipeline for diseases disproportionately affecting developing countries.<sup>82</sup> However, three disease areas - malaria, tuberculosis, and HIV – account for 58% of total products in the pipeline. This lopsided funding is expected to change as the research-based pharmaceutical industry has dedicated increased resources to other neglected tropical diseases.



**Chart 7: Number of vaccines in development and approved for particular developing world diseases.<sup>78</sup>**

<sup>76</sup>Chrissie Giles, "Why Don't We Have a Malaria Vaccine?" Wellcome Trust, 2005, [http://malaria.wellcome.ac.uk/doc\\_WTX033040.html](http://malaria.wellcome.ac.uk/doc_WTX033040.html).

<sup>77</sup>GlaxoSmithKline, "First Results from Ongoing Phase III Trial Show Malaria Vaccine Candidate, RTS,S\* Reduces the Risk of Malaria by Half in African Children Aged 5 to 17 Months," Press Release, October 18, 2011, <http://www.gsk.com/media/pressreleases/2011/2011-pressrelease-676305.htm>.

<sup>78</sup>IFPMA, *Pharmaceutical Industry R&D for Diseases of the Developing World Status Report* (Geneva: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations, November 2011).

<sup>79</sup>IFPMA, *Pharmaceutical Industry R&D for Diseases of the Developing World: Status Report*, op. cit.

<sup>80</sup>Mary Moran et al., *Neglected Disease Research and Development: Is Innovation Under Threat?* (London: Policy Cures, December 2011), [http://www.policycures.org/downloads/g-finder\\_2011.pdf?bcsi\\_scan\\_9688b637a46568db=0&bcsi\\_scan\\_filename=g-finder\\_2011.pdf](http://www.policycures.org/downloads/g-finder_2011.pdf?bcsi_scan_9688b637a46568db=0&bcsi_scan_filename=g-finder_2011.pdf).

<sup>81</sup>173 products were medicines (46% of all products) and 201 products were vaccines (54% of all products).

<sup>82</sup>Elizabeth Ponder and Melinda Moree, *Developing New Drugs and Vaccines for Neglected Diseases of the Poor* (San Francisco: BIO Ventures for Global Health, March 2012), <http://www.bvgh.org/LinkClick.aspx?fileticket=h6a0cJK9drg%3d&tabid=91>.



Figure 10: Overview of R&D activity by disease area.<sup>83</sup>

<sup>83</sup>ibid.

Most notably, the research-based pharmaceutical industry has signed onto the 2012 London Declaration on Neglected Tropical Diseases, which targets the nine neglected tropical diseases<sup>84</sup> that represent over 90% of the global NTD burden. Working in partnership with the Bill & Melinda Gates Foundation, the US and UK governments, international organizations, and endemic countries' national governments, the research-based pharmaceutical industry is allocating substantial resources to tackle these diseases. In addition to its sizeable commitment to donate more than 14 billion treatments over the ten years from 2011 to 2020, the industry has pledged to boost partnerships and increase funding to support disease elimination or control.<sup>85</sup>

Further evidence of the industry's commitment is the creation of various research centers targeting neglected tropical diseases. Many centers create R&D interfaces between public and private stakeholders, while other companies integrate such R&D within their own organization.

### **WIPO Re:Search – a consortium of public and private sector organizations**

Recognizing the need for more progress in neglected disease research, WIPO Re:Search was formed in 2011 through the efforts of several of the world's leading pharmaceutical companies, the World Intellectual Property Organization (WIPO), and BIO Ventures for Global Health. WIPO Re:Search provides access to intellectual property for pharmaceutical compounds, technologies, and – most importantly – know-how and data available for research and development for neglected tropical diseases, tuberculosis, and malaria. By providing a searchable, public database of available intellectual property assets and resources, WIPO Re:Search is facilitating new partnerships to support organizations that conduct research on treatments for neglected tropical diseases, ultimately improving the lives of those most in need.

More information at: <http://www.wipo.int/research/en>.

<sup>84</sup>The nine neglected tropical diseases responsible for over 90% of the disease burden are onchocerciasis, human African trypanosomiasis, Chagas disease, lymphatic filariasis, soil-transmitted helminthiasis, schistosomiasis, leprosy, fascioliasis, onchocerciasis, and blinding trachoma.

<sup>85</sup>IFPMA, *Research-Based Pharmaceutical Industry Pledges 14 Billion Treatments to Help End Nine Neglected Tropical Diseases* (Geneva: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations, January 2012), [http://www.ifpma.org/fileadmin/content/News/2012/IFPMA\\_Ending\\_neglected\\_tropical\\_diseases\\_January2012.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/News/2012/IFPMA_Ending_neglected_tropical_diseases_January2012.pdf).

# *Fostering an Innovating Environment*



## Fostering an Innovating Environment

Medical advances are the fruit of innovation ecosystems that have helped nurture innovation in a high-risk industry. Innovation cannot happen without a number of enabling conditions, such as access to the best and brightest minds, political and financial stability, and a regulatory framework that protects and rewards innovation. All countries have the potential to foster innovation and improve the functioning of the innovation process.<sup>86</sup>

Governments can help address systemic failures that lead to disadvantages in the R&D process. A recent study suggested that developing countries are well positioned to take action because innovation is stimulated by

early institution of national models that link various stakeholders.<sup>87</sup> In fact, four of the top ten countries on the “Global Innovation Index” are lower-middle-income countries.<sup>88</sup>

One way to foster a country’s innovation investment potential is to balance “push” and “pull” factors.<sup>89</sup> Push factors are domestic supply-side inputs, such as workforce talent and capital market access. Pull factors include systemic considerations, such as stable political governance, intellectual property systems, and regulatory reviews.<sup>90</sup> Together, a balance of push and pull factors yields an enabling innovation environment.

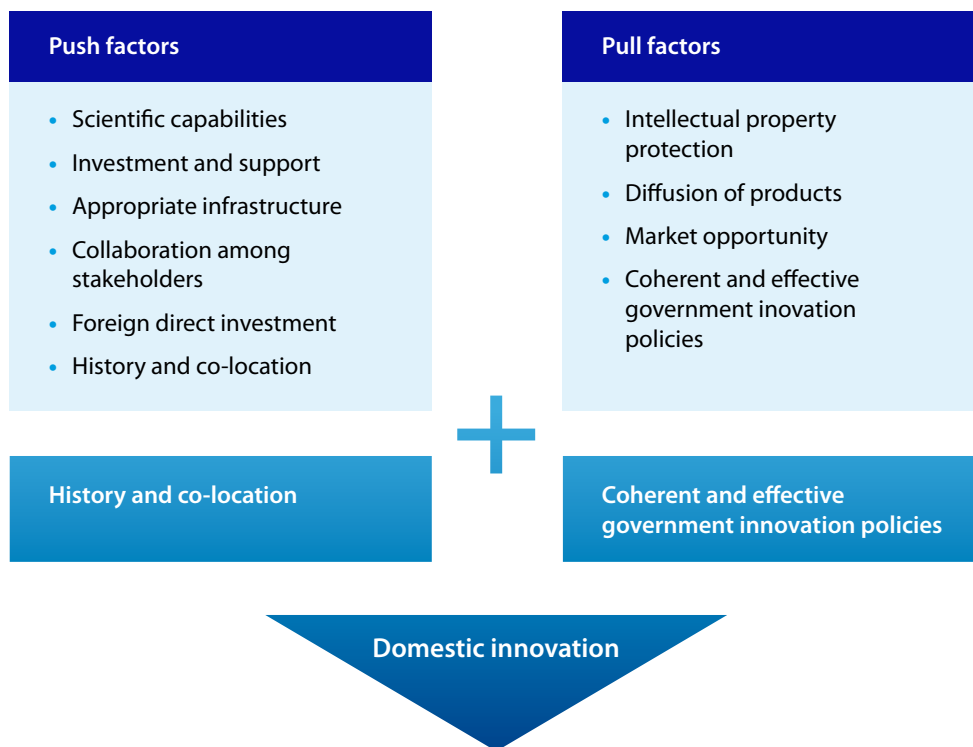


Figure 11: Factors for an enabling innovation environment.<sup>91</sup>

<sup>86</sup>Soumitra Dutta (ed.), *The Global Innovation Index 2012: Stronger Innovation Linkages for Global Growth* (Fontainebleu, France: INSEAD, 2012), <http://www.globalinnovationindex.org/gii/GII%202012%20Report.pdf>.

<sup>87</sup>INSEAD, “Release of The Global Innovation Index 2012: Switzerland Retains First-Place Position in Innovation Performance,” press release, July 3, 2012, <http://insead-global-innovation-index-2012.blogspot.co.uk/p/press-release.html>.

<sup>88</sup>Ibid.

<sup>89</sup>Charles River Associates, *Policies that encourage innovation in middle-income countries* (Boston, MA: Charles River Associates, 2012).

<sup>90</sup>Ibid.

<sup>91</sup>Ibid.

## **Domestic Innovation Factors**

Governments have a range of policy incentives at their disposal to attract, retain, and foster domestic innovation. Effective policies can help bridge private, public, and academic resources by steering research efforts towards particular disease areas. The following are examples of enabling innovation policies.

### **Political Stability, Good Governance and Transparency**

There is a strong correlation between innovation capacity, political stability, and good governance. Predictable policy-making, particularly in relation to industrial and healthcare policy, helps encourage innovative pharmaceutical companies to enter domestic markets by reducing investment risk. Good governance can prepare and facilitate open market entry and create a stable environment for innovation.

### **Appropriate Capital Markets**

Access to adequate capital markets is a major determinant of whether companies will have enough resources to invest in innovation. Research and development in the pharmaceutical industry are particularly expensive and require significant investments over long periods to pay for high standards of quality and safety controls, good manufacturing practices, and sophisticated human capital.

Companies need to know that they can access both domestic and foreign sources of investment. To compensate for the long time-horizons and high risks of pharmaceutical research and development, governments can reduce capital risk by giving incentives, such as tax breaks, reducing or removing tariff barriers for imported materials for medicine manufacture, and instituting clear and consistent rules for both foreign and domestic investors.<sup>92</sup>

## **Academic Centers and Skilled Workforce**

Innovation stems from knowledge; education and human capital are at the heart of all research and development projects. Countries with strong education systems also tend to have strong research and development sectors and high levels of innovation. Germany, for example, became a leader in pharmaceutical innovation in the early twentieth century due to a strong cluster of universities that led in the important fields of organic chemistry, pharmacology and bacteriology.<sup>93</sup>

Investment in education and the capacity to carry out research have become particularly important as research and development have become more globalized. Information and communication technologies enable researchers to collaborate remotely with each other or work on projects in countries other than their own.

Investment in all levels of education can help promote long-term innovation. An exchange of scholars has been particularly important in building knowledge networks. Supportive government policy is crucial in ensuring the free movement of scientists and other experts.

Because of its dependence on access to the best and brightest minds, the research-based pharmaceutical industry has been an important player in building human capital in low- and middle-income countries by supporting research centers, providing scholarships, and training professionals in areas such as international quality control standards.

<sup>92</sup>See, e.g., the “zero-for-zero” initiative in the Uruguay Round of the World Trade Organization, <http://www.ustr.gov/trade-topics/industry-manufacturing/industry-initiatives/pharmaceuticals>.

<sup>93</sup>Basil Achilladelis and Nicholas Antonakis, “The Dynamics of Technological Innovation: The Case of the Pharmaceutical Industry,” *Research Policy* 30, no. 4 (April 2001): 535–588.

### **The TDR Clinical Research Career Development Professional Program**

On-the-job experience is invaluable for students going into biopharmaceutical research and development careers. Aided by the Bill & Melinda Gates Foundation, seven pharmaceutical companies are hosting researchers from low- and middle-income countries on specialized clinical research training programs in diseases as varied as cancer, Chagas, dengue, malaria, and sleeping sickness. After completion of their fellowships, researchers return to their home country equipped to assume leading research roles in the effort to develop new vaccines and therapeutics.

More information at: <http://partnerships.ifpma.org>.

### ***Sound Regulatory Standards***

The research-based pharmaceutical industry is highly regulated throughout its innovation, manufacturing, and distribution pipelines. The goal of such regulations is to ensure the well-being of patients through a high level of safety, quality, and efficacy of the medicines produced. During the R&D phase, governments require innovator companies to regularly submit scientific data sufficient to demonstrate the safety and efficacy of a medicine before it is approved for sale. Once all the information is submitted, appropriate national authorities determine whether the medicine may enter the national market.

Effective regulation should not stunt innovation, but provide guidelines to aid in designing and executing the R&D process. If these guidelines are not clear, innovation and manufacturing processes may be hampered because researchers often do not know in advance whether their efforts will yield a market-ready medicine. Uncertainty is expensive and inefficient. As described in previous sections, the industry is subject to many uncertainties; regulatory ambiguity should not be one of them.

Regulatory capacity is often a factor when determining domestic market-entry options. One way for governments to attract industry investment is to adopt international or stringent regulatory standards. Such standards strive to ensure certainty and efficiency. For example, the US Food and Drug Administration (FDA) oversees all medicine approvals in the United States. Like many national regulatory bodies, it requires predictable data submissions throughout the R&D, manufacturing and distribution processes. In addition, the FDA provides assistance in navigating regulatory requirements by establishing satellite offices in countries with high concentrations of pharmaceutical R&D and manufacturing activity. In fact, foreign companies account for a significant share of the FDA's new drug applications in antiretroviral and anti-malarial therapeutic classes.



### Data Exclusivity

In order to determine safety, quality, and efficacy, regulatory authorities rely on data submissions from innovator applicants. Data submissions often parallel the R&D process; research data showing safety and efficacy of new molecules, formulations, and indications are submitted throughout all phases of R&D. Researchers do not know in advance whether their work will result in a marketable medicinal product, but even “unsuccessful” R&D work (that does not lead to a market-ready product) may eventually be rethought and further investigated to produce a new medicine. Thus the R&D data and supporting material submitted to regulatory authorities are a form of intellectual property. Without adequate safeguards, other parties could receive a competitive advantage by using innovator-created regulatory data.

Many governments have regulatory safeguards to give innovators – data-generating applicants – time

to recoup R&D expenses. During this period of data exclusivity, non-innovators cannot use these data as a basis for regulatory applications. Data exclusivity relieves innovative companies of some economic risks associated with R&D. In addition, governments can encourage certain research areas through data exclusivity policy, for example, by varying data exclusivity periods according to the underlying indications affected by the innovator’s application. In the United States, data exclusivity can be granted for 180 days for abbreviated new drug applications (generic market entry), five years for new chemical entities (innovator market entry), seven years for medicines affecting rare diseases (orphan diseases), and twelve years for biotherapeutic market entry.<sup>94</sup> In this manner, governments can encourage R&D efforts directed at particular diseases or conditions.

United States	Canada	European Union	Chile	Egypt	Japan
5 or 12 years	8 years	10 years	5 years	5 years	8 years <sup>95</sup>

**Table 3: Data exclusivity period for innovator products in various countries.**<sup>96</sup>

<sup>94</sup>US Food and Drug Administration, “Small Business Assistance,” 2012, <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/SmallBusinessAssistance/default.htm>.

<sup>95</sup>In Japan, data exclusivity is referred to as “re-examination.” That period is assigned to medicinal products with new active ingredients based on Pharmaceutical and Food Safety Board (PFSB) Notification No. 0401001, April 1, 2007.

<sup>96</sup>IFPMA, *Data Exclusivity: Encouraging Development of New Medicines* (Geneva: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations, 2011), [http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/IFPMA\\_2011\\_Data\\_Exclusivity\\_\\_En\\_Web.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/IFPMA_2011_Data_Exclusivity__En_Web.pdf).

## Intellectual Property Protection

Intellectual property protection mitigates the scientific, regulatory, and economic risks of pharmaceutical innovation (including discovering new compounds, improving formulations, and discovering new compound interactions) because inventors are afforded time to recoup R&D investments and, more importantly, sunk costs associated with research. Sunk costs are investments for specific R&D stream that do not produce a marketable product. Companies may abandon development of a product for various reasons, such as inadequate regulatory data, scientific hurdles, and commercial viability. As with all endeavors into the unknown, pharmaceutical innovation requires adequate certainty to allow inventors to enjoy the fruits of their labor when their products prove to be successful. Intellectual property rights ensure sustainable innovation in light of considerable risks of failed research attempts.

Both research failures and successes contribute to the progress of science. Industry can overcome great scientific challenges because even though a particular research stream might not produce a marketed product, it nonetheless provides clues for future improvement. Unsuccessful research attempts (not materializing in a marketed product) are the basis of scientific inquiry. The knowledge and know-how acquired is often useful in other R&D projects. Pharmaceutical innovation, in other words, is an iterative process with no guarantees of market success.

Intellectual property rights of a successful product must enable companies to sustain the R&D investments needed for pharmaceutical innovation. The contemporary approach to pharmaceutical

research, through networks and partnerships, allows companies to benefit from the expertise developed by various research groups. A specific R&D project can be sourced to a number of teams, working in-house or in other organizations. However, in and out licensing of technologies requires a certain level of economic and legal certainty. Sound intellectual property policies help alleviate some of this uncertainty.

Intellectual property may take several forms, including patents, copyrights, trademarks, and trade secrets. The underlying goal of most intellectual property is twofold: to promote innovation through securing exclusive rights for a limited time, and to disseminate knowledge to the public through incentives for inventors to disclose their inventions. Patent protection, for example, requires inventors to fully disclose their inventions in a manner sufficient to enable others to use the technology. In return, inventors receive exclusive rights relating to that invention for a set period. At the expiration of a patent term, anyone can practice the invention as originally described.

Pharmaceutical patenting activity usually parallels the innovation process. Early phase R&D often leads to filing patent applications relating to novel compounds. As those compounds progress to preclinical and clinical trial phases, patenting activity shifts to formulations and delivery mechanisms. Even after market approval, post marketing surveillance provides opportunities to explore additional formulations to broaden therapeutic classes. As such, domestic patent policies should reflect the varying activities during pharmaceutical R&D, including discovering new compounds, improving formulations and delivery mechanisms, and discovering new compound interactions.

In addition, patent terms should recognize pharmaceutical R&D timelines and regulatory obligations, because time is a costly commodity when preparing for market entry. To a certain extent, data exclusivity alleviates some of this pressure, but in many circumstances a significant lead time between patent filing and regulatory approval still exists. For example, a patented active ingredient may become an approved medicine about 10-15 years after the patent was filed. Recognizing this disparity, some governments have provided mechanisms to retrieve time lost to delays. Restoration of patent terms due to regulatory delay, sometimes referred to as patent term extension (PTE), is one mechanism, applicable only for inventions that are subject to regulatory market approval, like pharmaceuticals and agro-chemicals.<sup>97</sup> In addition to other limitations, a patent term will be extended when regulatory approval is unusually delayed, which would otherwise unfairly cut into a patent term. "Normal" regulatory approval timeframes are determined according to the regulated field.

Similarly, market exclusivity may be affected by delays due to overburdened patent-granting authorities. Some countries have adopted mechanisms to restore patent terms due to granting authority delays, sometimes referred to as patent term adjustment (PTA). Like patent term extension, PTA also extends a patent term, but is only applicable to delays attributed to a patent-granting authority. "Normal" examination timeframes are determined by the appropriate authority.<sup>98</sup>

Harmonized patent laws and rules provide a level of certainty that is useful in planning domestic patenting options. Internationally, the Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS) of the World Trade Organization (WTO) lays the minimum foundation for sound domestic intellectual property policy.<sup>99</sup> Part II, section 5, of TRIPS outlines WTO members' threshold patenting requirements and obliges them to grant a patent when certain enumerated requirements are met.<sup>100</sup> Thus patents must involve subject matter that is "new, involves an inventive step, and [is] capable of industrial application." Certain patent requirements are left to domestic discretion.

For example, TRIPS allows WTO members to exclude from patentability any subject matter where preventing the commercial exploitation of that invention "is necessary to protect public order or morality."<sup>101</sup> However, so long as the subject matter is patent eligible, not subject to any exclusion, and meets patentability requirements, a patent must be granted.

Another consideration in determining an environment's innovation capacity is the ability to enforce intellectual property rights. As with intellectual property protection, enforcement requires easily accessible guidelines on how to seek and what to expect from various enforcement options. For the most part, TRIPS maintains certain enforcement thresholds, but WTO members are free to implement those requirements as they wish, as long as they are complementary to TRIPS. As with intellectual property protection, enforcement seeks to balance two goals, enabling intellectual property owners to enforce their rights against infringing acts while maintaining affordable administrative costs. To this end, enforcement mechanisms should be readily available, predictable, and domestically uniform. Domestic uniformity reduces costs and increases certainty because potential parties can compare the merits of their case to past decisions. In turn, domestic uniformity supports predictable outcomes, weeding out non-meritorious claims early in the enforcement process.

Intellectual property policies should be flexible enough for jurisdictions to proactively anticipate changes in public need. As mentioned earlier in this section, TRIPS lists certain minimum requirements, leaving implementation to WTO member states. In addition, however, TRIPS incorporates considerable flexibility in relation to protection, enforcement, and matters not covered by the agreement. For example, WTO members can include certain limited exceptions to rights conferred by TRIPS. In particular, Article 31 of TRIPS provides that WTO members may permit the use of an invention without the authorization of the right-holder, under certain defined circumstances; such unauthorized use is generally referred to as a "compulsory license."

<sup>97</sup>US Food and Drug Administration, "Small Business Assistance," op. cit.

<sup>98</sup>US Patent and Trademark Office, "Patent Term Adjustment (PTA) Questions and Answers," 2012, <http://www.uspto.gov/patents/law/aipa/pta/index.jsp>.

<sup>99</sup>Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights, [http://www.wto.org/english/docs\\_e/legal\\_e/27-trips.pdf](http://www.wto.org/english/docs_e/legal_e/27-trips.pdf).

<sup>100</sup>Ibid.

<sup>101</sup>TRIPS, Part II, Section 5, Article 27, Clause 2.

Compulsory licenses are sometimes misunderstood and seen as a solution to problems relating to access to medicines in developing countries. However, while possible under TRIPS, compulsory licenses are an option intended only for use in extraordinary circumstances. They are not a sustainable solution to access problems. Rather, routine use of them could discourage introduction of new medicines to meet patient needs. Moreover, frequent use of compulsory licenses weakens the intellectual property framework and thereby undermines the incentive system that underpins the ability of the private sector to undertake essential R&D. Compulsory licenses are less effective than other access initiatives, including negotiation between the patent holder and licensee. Unlike compulsory licensing, voluntary agreements disseminate not only underlying technologies, but expertise and know-how.

History has demonstrated that compulsory licenses are seldom used because other mechanisms facilitate medicines procurement in a more efficient and sustainable manner.<sup>102</sup> Local manufacturers are always free to approach intellectual property holders to negotiate particular production licenses. If appropriate circumstances exist, voluntary licenses typically include agreements to share information beyond patent coverage and technical expertise. Another possible mechanism is a non-assertion declaration of intellectual property rights. This option is similar to voluntary licensing, but instead of active involvement by an innovator company, an agreement is reached that intellectual property rights will not be asserted provided that certain criteria, like product quality and geographical distribution, are met.

Access to medicines in developing countries is also furthered by tiered pricing policies and various

product donation programs. Tiered pricing enables companies to deliver medicines at reduced prices in a sustained manner. In part, this model is feasible because pharmaceutical companies can use economies of scale to distribute costs equitably: medicines may be available to low-income countries at a fraction of the price charged in high-income countries. Such a model is also highly dependent on strong enforcement of intellectual property rights, for example, to prevent diversion of products from low-income markets to higher-income markets where such goods command a higher price.

Pharmaceutical companies are also engaged in product donation programs. These programs have proven to be most useful in situations of immediate need or when disease eradication is feasible.<sup>103</sup> For example, in January 2012, 13 pharmaceutical companies pledged to donate an average of more than 14 billion treatments by 2020 to eliminate or control the diseases that represent 90% of the global neglected tropical disease burden.<sup>104</sup>

All of these mechanisms are methods to ensure sustained medicines access, whereas compulsory licenses apply only to very particular and narrow circumstances.

In any event, a sound intellectual property environment attracts innovation because it provides innovators with a level of much-needed certainty. A domestic intellectual property system should include readily accessible laws, rules, and policies relating to procedural and substantive mechanisms for protecting and enforcing intellectual property. Innovators benefit from such transparency because economic and legal risks are much reduced. Domestic jurisdictions benefit from solid innovation environments because they attract investment, knowledge, and know-how to their economies.

<sup>102</sup> Tim Wilsdon et al., *Evidence on Access to Essential Medicines for the Treatment of HIV/AIDS* (London: Charles River Associates, October 2011).

<sup>103</sup> IFPMA, *Ending Neglected Tropical Diseases*, op. cit.

<sup>104</sup> IFPMA, *The Changing Landscape on Access to Medicines* (Geneva: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations, 2012), <http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2012/ChangingLandscapes-Web.pdf>.

## Supplemental Policies

Recently, much attention has been devoted to exploring alternative innovation incentives.<sup>105</sup> Generally, these models build upon existing intellectual property policies and apply to discrete phases within the innovation cycle. Many of these models complement the industry's innovation ecosystem by fostering collaborations with stakeholders in various phases of R&D. For example, open compound databases, research grants, R&D prizes, regulatory incentives and product development partnerships have been explored to incentivize and stimulate early- and late-stage molecular discovery and development. Each model requires a sound intellectual property environment in order to succeed. In fact, any individual model is rarely employed in isolation because each incentive serves a distinct purpose that acts as a springboard for innovation.

Open compound databases provide users with access to proprietary compound databases or libraries within specific technological areas. Such databases are especially useful when research groups seek additional technologies to complement their own work. When a promising technology is identified, a licensing agreement may be entered into with the "donating" user. These agreements are usually royalty-free and are designed to benefit both users.

Research grants are generally sponsored by governments or philanthropic organizations. In many cases, grants are narrowly focused on particular research areas. Most grants aim to provide an early source of R&D start-up capital, thereby enabling innovative discoveries. However, grants generally do not sustain research investment beyond the initial R&D. Grants are most useful in "proving" the commercial feasibility of

academic endeavors. If research passes this threshold, other mechanisms can be available for moving into later phases of R&D. For example, researchers may rely on intellectual property assets to attract funding, partners, and commercialization networks.

Historically, the US National Institutes of Health has been the largest global funder of basic research on neglected tropical diseases, providing almost 50% of global discovery and pre-clinical funding.<sup>106</sup> Over the last decade alone, this has totaled USD \$12.7 billion.<sup>107</sup> More recently, other philanthropic organizations, including industry-led initiatives, have emerged as major funding sources for neglected disease research. One-third of all funding for tropical disease research comes from industry and philanthropic initiatives.<sup>108</sup>

R&D prizes are almost the opposite of research grants. Instead of providing R&D investment, prizes act as "carrot" mechanisms to incentivize final technology development. The prize is only available when the parameters of the prize are met, in the form of a finished product. This product may be a biomarker, molecule, or fully developed medicine. However, prizes do not address the need for R&D investment. The success of any given prize, therefore, depends on its limitations and requirements.

Regulatory agencies may be a source of innovation incentives. As previously outlined, sound regulations can focus R&D efforts on particular disease areas by providing exclusivity rights, tax incentives, and expedited clinical trial assistance. Two programs—one in the US and the other in the European Union (EU)—have been particularly successful in focusing R&D efforts on areas of rare disease, referred to as "orphan diseases."

<sup>105</sup> See, e.g., World Health Organization's Consultative Expert Working Group on Research and Development: Financing and Coordination (CEWG), [http://www.who.int/phi/news/cewg\\_2011/en/](http://www.who.int/phi/news/cewg_2011/en/).

<sup>106</sup> Moran et al., *Neglected Disease Research and Development: Is Innovation Under Threat?*, op. cit.

<sup>107</sup> Global Health Technologies Coalition, *Saving Lives and Creating Impact: Why Investing in Global Health Research Works*, op. cit.

<sup>108</sup> Moran et al., *Neglected Disease Research and Development: Is Innovation Under Threat?*, op. cit.; Mary Moran et al., *Neglected Disease Research and Development: Is the Global Financial Crisis Changing R&D?* (London: Policy Cures, 2010), [http://polycures.org/downloads/g-finder\\_2010.pdf](http://polycures.org/downloads/g-finder_2010.pdf).

During the first decade of the EU program 62 treatments have been designated as orphan drugs, whereas only eight orphan drugs were approved before 2001.<sup>109</sup> Before the launch of the US Orphan Drugs Program in 1983, there were only 10 medicines marketed for rare disease indications; between 1983 and 2011, over 392 received marketing approval, representing new treatment options for more than 200 rare diseases.<sup>110</sup> Today, there are over 460 medicines for orphan diseases currently in the development pipeline; in 2011 alone, 11 new medicines were made available for rare diseases such as the genetic defect congenital factor XIII deficiency, several cancers, and scorpion poisoning.<sup>111</sup> The success of these programs has led to proposals that similar incentives be offered for therapies to treat developing world diseases.

Product development partnerships (PDPs) have become the most ubiquitous mechanism for incentivizing research into diseases affecting developing countries. PDPs bring together diverse collaborators from private, public, and non-profit sectors to bridge R&D funding gaps. The goal is to combine industry expertise with local know-how to bring advanced R&D, manufacturing, and distribution capacity to developing countries. Sixteen PDPs were founded between 1999 and 2003, and the Global Funding of Innovation for Neglected Diseases (G-FINDER) survey now counts at least 18 of these partnerships.<sup>112</sup> After little more than 15 years in existence, PDPs are addressing many of the major neglected diseases.

Contrary to many other funding mechanisms, PDPs can operate at all stages of the R&D process. Various PDPs have been instrumental in early-stage molecule

discovery, platform and infrastructure capacity building, aiding regulatory approval, and distributing medicines.<sup>113</sup> Like all supplemental incentives, PDP success often relies on an enabling innovation environment. In all, the research-based pharmaceutical industry has played a leading role in global health innovation. By investing in human resources and cutting-edge technologies, the industry has developed thousands of new medicines and vaccines to improve patients' quality of life.

Improved technical capacity and knowledge about disease mechanisms have allowed innovative companies to broaden their research platforms and address a wider selection of disease areas. In the light of growing scientific and regulatory challenges, the industry has repositioned its research model to focus on collaboration with global partners. This network approach to innovation is fostering more extensive knowledge sharing and joint problem solving, while increasing R&D efficiency and flexibility.

As many commentators have pointed out, low- and middle-income countries are well positioned to promote and foster an innovative industry presence because they are starting from a clean "slate." Domestic policies can be planned and adopted proactively; for example, regulatory provisions may be synchronized with intellectual property rights, and private sector input can help shape academic concentrations.

<sup>109</sup>Meir Perez Pugatch, Rachel Chu, and David Torstensson, *Assembling the Pharmaceutical R&D Puzzle for Needs in the Developing World: An Assessment of New and Proposed Delinking Initiatives Aimed at Encouraging R&D into Neglected and Tropical Diseases and Specific Type II Diseases*, op. cit.

<sup>110</sup>*Ibid.*

<sup>111</sup>PhRMA, 2012 *Pharmaceutical Industry Profile*, op. cit.

<sup>112</sup>Moran et al., *Neglected Disease Research and Development: Is Innovation Under Threat?*, op. cit.

<sup>113</sup>Perez Pugatch, Chu, and Torstensson, *Assembling the Pharmaceutical R&D Puzzle for Needs in the Developing World*, op. cit.

## About IFPMA

IFPMA represents the research-based pharmaceutical companies and associations across the globe. The research-based pharmaceutical industry's 1.3 million employees research, develop and provide medicines and vaccines that improve the life of patients worldwide. Based in Geneva, IFPMA has official relations with the United Nations and contributes industry expertise to help the global health community find solutions that improve global health.

IFPMA manages global initiatives including: IFPMA Developing World Health Partnerships, which studies and identifies trends for the research-based pharmaceutical industry's long-term partnership programs to improve health in developing countries; IFPMA Code of Practice, which sets standards for ethical promotion of medicines; IFPMA Clinical Trials Portal, which helps patients and health professionals find out about on-going clinical trials and trial results.

[www.ifpma.org](http://www.ifpma.org)

## About AIPM

The Association was established in 1994. It comprises more than 50 international pharmaceutical companies that provide over 80% of the world's pharmaceutical products and over 60% of medicines imported to the Russian Federation, which is more than 60% of the entire Russian pharmaceuticals market in money terms.

[www.aipm.org](http://www.aipm.org)

### Acknowledgements

The production of this publication is the fruit of the labors of many individuals from Member Associations, Companies and the Secretariat of the International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations. The project was coordinated by Guilherme Cintra and Ernest Kawka. The IFPMA acknowledges the contribution of Nell Marie Williams and Ali Karami-Ruiz to this publication.

All photos are reproduced with the permission of Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Novartis and Layout: Richard Mott

Printed in Russia / November 2013



International  
Federation of  
Pharmaceutical  
Manufacturers &  
Associations

15 Chemin Louis-Dunant, P.O. Box 195, CH - 1211  
Geneva 20, Switzerland  
Tel.: +41 (22) 338 32 00, fax: +41 (22) 338 32 99  
[www.ifpma.org](http://www.ifpma.org)



Association of  
International  
Pharmaceutical  
Manufacturers

Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей

9 Trekhprudny per., bldg. 2, office 313, Moscow 123001,  
Russian Federation,  
Tel.: +7 (495) 933-70-40, fax: +7 (495) 933-70-41  
E-mail: [secretariat@aipm.org](mailto:secretariat@aipm.org)  
[www.aipm.org](http://www.aipm.org)