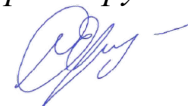


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Еремин Станислав Юрьевич

**Методический подход к комплексной оценке результатов
постмаркетинговых исследований лекарственных препаратов
по выявлению новых клинических данных**

14.04.03 - Организация фармацевтического дела

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
доктор фармацевтических наук, профессор
Глембоцкая Галина Тихоновна

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. АКТУАЛИЗАЦИЯ ПРОБЛЕМЫ ПЕРЕПРОФИЛИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	15
1.1 Перспективные тенденции развития фармацевтического рынка по обеспечению лекарственного покрытия современных потребностей медицины.....	15
1.1.1 Особенности российского фармацевтического рынка.....	15
1.1.2 Мировой прогресс в области разработки лекарственных средств и персонализированной медицины	21
1.2 Потенциальные возможности перепрофилирования в сокращении сроков введения в медицинскую практику лекарственных препаратов с заданными свойствами.....	34
1.3 Актуальность научного решения организационно-экономических задач в области перепрофилирования	43
ГЛАВА 2. ПРОГРАММА, КОНЦЕПЦИЯ И МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
2.1 Структурно-логическая схема исследования.....	49
2.2 Разработка концепции решения целевых задач и формулирование научной гипотезы.....	51
2.3 Формирование методического и понятийного аппарата	56
2.4 Принципы доказательства выдвинутой гипотезы	69
ГЛАВА 3. СИСТЕМНО-АНАЛИТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПЕРСПЕКТИВ ВЫЯВЛЕНИЯ НОВЫХ ПОКАЗАНИЙ К ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	72
3.1 Системно-структурированный анализ содержания научно-исследовательских подходов к изысканию новых лекарственных препаратов.....	72
3.2 Структурный анализ процесса разработки новых лекарственных препаратов	78
3.2.1 Масштаб, сроки и характеристика этапов процесса	78
3.2.2 Анализ структуры фармакотерапевтической направленности исследований в области новых лекарственных средств.....	80
3.3 Структурно-функциональный анализ фаз клинических исследований	82
3.3.1 Анализ причин отклонения препаратов-кандидатов в разрезе основных стадий процесса разработки	83
3.3.2 Обоснование научно-практической значимости результативности IV фазы клинических исследований.....	85

3.4 Аналитическая систематизация общепринятых в мировой практике ресурсосберегающих подходов к разработке лекарственных препаратов.....	90
3.4.1 Анализ временных ресурсов в разрезе фаз клинических исследований.....	91
3.4.2 Структуризация и дифференциация затрат по этапам процесса разработки	92
3.4.3 Стоимость разработки нового лекарственного препарата по нозологиям.....	95
3.5 Характеристика результатов использования перепрофилирования лекарственных препаратов.....	98
3.5.1 SWOT-анализ используемых стратегий перепрофилирования.....	100
3.5.2 Возможные риски стратегий перепрофилирования	106
3.6 Интерпретация методов перепрофилирования	108
ГЛАВА 4. ИНТЕГРАЦИЯ КОНЦЕПТУАЛЬНО-НАУЧНЫХ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	116
4.1 Формирование научно-методических основ выявления и реализации потенциала фармацевтической компании в области перепрофилирования	116
4.1.1 Концептуальный базис научно-методических основ	117
4.2 Проектирование алгоритма реализации концептуального базиса.....	127
4.2.1 Элементы информационно-методической основы.....	128
4.2.2 Генерация логического маршрута разработки лекарственных препаратов на основе концепции перепрофилирования	129
4.3 Разработка модели оценки потенциала в перепрофилировании.....	131
4.3.1 Обоснование иерархической структуры модели	131
4.3.2 Формирование иерархии параметров оценки	135
4.3.3 Последовательная реализация трех ступеней модели.....	140
4.4 Методическая основа интеграции стратегических позиций всех заинтересованных в результативности процесса перепрофилирования субъектов	145
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	153
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	158
Приложение А. Анкета для эксперта	183
Приложение Б. Аналитическая таблица расчета корреляции Спирмена в IBM SPSS Statistic.....	187
Приложение В. Анкета для опроса специалистов фармацевтических компаний.....	192
Приложение Г. Перечень перепрофилированных ЛП, зарегистрированных в общемировом и российском масштабе.....	197

Приложение Д. Результаты оценки экспертами значимости параметров.....	198
Приложение Е. Статистические критерии расчета коэффициента Кендалла.....	205
Приложение Ж. Методические рекомендации	207

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время российская фармацевтическая промышленность является одним из важнейших направлений инновационного развития страны. Сформированная в соответствии с этим приоритетом концепция программы «Фарма-2030» направлена на активную поддержку научных исследований и разработок с целью создания и массового продвижения на экспорт отечественных инновационных лекарственных препаратов (ЛП). Вместе с тем, к началу 2021 года на их долю на российском фармацевтическом рынке в оптовых ценах приходилось не более 5%, что составляет около 15% от всего инновационного сегмента. Разработка лекарственных средств (ЛС) является сложным, трудоемким, высокзатратным и достаточно длительным процессом. В настоящее время мировая фармацевтическая наука и практика предлагают наиболее короткий и экономичный способ поиска препаратов направленного действия путем выявления новых показаний к применению или разработки других лекарственных форм для уже зарегистрированного препарата. К настоящему периоду более 90% реализуемых на мировом фармацевтическом рынке ЛП одобрены более, чем для одного показания. Актуальным является глубокая проработка общепринятых в мировой практике научно-практических подходов к оптимизации финансовых и временных затрат на разработку новых ЛП, в том числе путем перепрофилирования, и выявление возможностей их адаптации к российским условиям. Особо острый характер приобрела данная проблема в 2020 году в связи со стремительным развитием коронавирусной пандемии, вызвавшей острую необходимость оперативной разработки соответствующих препаратов с доказанной безопасностью и эффективностью. В сложившихся условиях в целях более полного обеспечения ассортиментного лекарственного покрытия современных потребностей медицины востребованным является научно направленный поиск наиболее перспективных методических подходов к определению реальных возможностей по выявлению новых клинических данных

у ЛП и оценке потенциала фармацевтических компаний в области перепрофилирования.

Степень разработанности темы исследования

В рамках сложившихся научных школ по специальности «Организация фармацевтического дела» (Г.Т. Глембоцкой, Н.Б. Дремовой, Е.Е. Лоскутовой, Л.В. Мошковой, И.А. Наркевича, С.Г. Сбоевой, А.В. Солониной, Е.Е. Чупандиной, Р.И. Ягудиной и др.) систематически проводится поиск оптимальных и перспективных ресурсо-сберегающих способов оказания фармацевтической помощи и форм совершенствования методических основ рациональных стратегий развития системы лекарственного обеспечения населения. Анализ научных работ в области разработки новых ЛП показал, что основной акцент в них сделан на модернизацию технологических процессов и обеспечение требований к надлежащему качеству их проведения (Л.М. Ганичева, П.В. Лопатин, Н.В. Пятигорская и др.); на формирование маркетинговой стратегии вывода на рынок нового ЛП (Л.Н. Анч); на разработку методических подходов к моделированию процесса вывода на рынок нового комбинированного ЛП (И.В. Филатова); на совершенствование процедуры регистрации ЛС в РФ (Т.В. Картавцова). За последние годы были сформированы методологические основы модернизации институциональных механизмов повышения продуктивности научных исследований в области разработки инновационных ЛС (А.А. Семин, 2018); разработаны методические подходы, направленные на оптимизацию фармацевтической разработки посредством совершенствования методического сопровождения основных бизнес-процессов (А.В. Цыпкина, 2020). Фрагментарно была исследована эффективность постмаркетинговых исследований ЛП. В частности, результативность их в плане выявления нежелательных реакций ЛП и повышения уровня контроля в области фармаконадзора была предметом научных исследований (И.С. Аносова, 2016, И.К. Петрухиной, 2015). Методологические основы совершенствования национальной системы фармаконадзора были разработаны А.Е. Крашенинниковым (2020).

Вместе с тем, до настоящего времени не сформирована методическая основа исследований по эффективному использованию возможностей IV фазы клинических исследований, предоставляющей наибольшие перспективы в выявлении у ЛП новых показаний к применению, что особо актуально в период коронавирусной пандемии. Отсутствуют методические рекомендации фармацевтическим компаниям по оценке собственного потенциала для разработки рациональной стратегии перепрофилирования ЛП.

Таким образом, недостаточная разработанность методических основ анализа и комплексной оценки результатов постмаркетинговых исследований и практическая востребованность научно-обоснованных рекомендаций по их использованию в области ускоренной разработки ЛП определили выбор темы, цель и задачи исследования.

Цель и задачи исследования

Целью исследования является разработка методического подхода к определению результативности постмаркетинговых исследований по выявлению новых медицинских показаний ЛП на основе спроектированной модели оценки потенциала фармацевтических компаний в перепрофилировании и адаптированной модели Портера.

Для реализации поставленной цели необходимо было решить следующие **научные задачи**:

1. Выявить перспективные тенденции развития фармацевтического рынка по обеспечению лекарственного покрытия современных потребностей медицины и обосновать актуальность концепции перепрофилирования ЛП в условиях коронавирусной пандемии.
2. Провести структурно-функциональный анализ процесса разработки ЛП и определить наиболее перспективные этапы для выявления новых медицинских показаний.
3. Выполнить SWOT-анализ и обобщить основные преимущества реализации стратегий перепрофилирования ЛП.
4. Спроектировать модель оценки потенциала фармацевтической компании

в области разработки рациональной стратегии перепрофилирования ЛП.

5. Сформировать методическую основу интеграции стратегических позиций расширенного состава участников процесса перепрофилирования ЛП с использованием адаптированной модели Портера.

6. Предложить алгоритм методического подхода к комплексной оценке итогов постмаркетинговых исследований по выявлению новых медицинских показаний ЛП.

Научная новизна

В проведенном исследовании впервые:

- в результате интеграции концептуально-научных и экспериментальных данных разработан методический подход к комплексной оценке итогов постмаркетинговых исследований по выявлению новых медицинских показаний ЛП, основанный на использовании теории жизненного цикла и методологии моделирования;

- в процессе системно-структурированного анализа содержания научно-исследовательских и практических подходов к ускоренной разработке ЛП обоснована актуализация проблемы их перепрофилирования в условиях стремительного развития коронавирусной пандемии;

- разработана интегративная модель оценки потенциала компании в области перепрофилирования ЛП и спроектирован алгоритм ее последовательной реализации путем промежуточной оценки результатов на каждой из трех ступеней, в соответствии со сформированной иерархической системой параметров;

- научно обоснована трехуровневая дифференциация системы многовекторных показателей, сгруппированных в 11 групп (медицинские, маркетинговые, регуляторные, научно-информационные, финансово-экономические, коммуникационные, временные, технологические, производственные, юридические, стратегические), что предоставляет фармацевтическим компаниям объективную основу для принятия управленческого решения о целесообразности и рациональности участия в

процессе перепрофилирования ЛП, начиная с оценки исходного уровня собственного потенциала и заканчивая определением экономической перспективы проектируемой стратегии;

- предложена методическая основа интеграции стратегических позиций расширенного состава участников процесса перепрофилирования ЛП, заинтересованных в его результативности: фармацевтических компаний, органов управления здравоохранением и фармацевтической деятельностью, медицинских и фармацевтических работников и пациентов;

- с учетом специфики фармацевтического сектора экономики проведена структурно-векторная адаптация «модели анализа пяти конкурентных сил по Майклу Портеру», структура и содержание которой отражают особенности влияния каждого из пяти сформированных блоков на исследуемый процесс перепрофилирования.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость исследования состоит в дальнейшем развитии теоретико-методических основ оценки организационно-экономических аспектов результатов клинических исследований в целом и в разрезе их основных этапов. Полученные результаты позволили обосновать научную и практическую значимость адаптации к российским условиям наиболее короткого и экономичного способа поиска ЛП направленного действия путем выявления новых показаний у зарегистрированных препаратов.

Практическая значимость состоит в разработке и внедрении в практическую деятельность методических рекомендаций, основанных на результатах выполненного исследования, которые позволяют руководителям и специалистам фармацевтических организаций оценить имеющийся потенциал в области выявления новых клинических данных ЛП и осуществить разработку рациональных стратегий их перепрофилирования.

Внедрение в учебный процесс актуальных научных результатов диссертационного исследования направлено на расширение базовых знаний студентов о перспективных стратегиях удлинения жизненного цикла ЛП и

возможностях снижения высоких денежных и временных затрат на разработку ЛП, а также привлечение ординаторов и аспирантов на практическое использование особо актуальной в условиях коронавирусной пандемии концепции перепрофилирования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Результаты структурно-функционального анализа процесса разработки ЛП.
2. Итоги обоснования научно-практической значимости стадии постмаркетинговых исследований в области поиска новых показаний лекарственных препаратов.
3. Результаты SWOT-анализа стратегий перепрофилирования ЛП.
4. Состав и иерархия системы параметров оценки потенциала фармацевтической компании в области перепрофилирования ЛП.
5. Структура и алгоритм реализации модели оценки потенциала фармацевтической компании по разработке рациональной стратегии перепрофилирования.
6. Адаптированная к процессу перепрофилирования ЛП модель «Пять сил Портера».
7. Блок-схема методического подхода к определению результативности постмаркетинговых исследований по выявлению новых медицинских показаний лекарственных препаратов.

Методология и методы исследования

Методологическая основа исследования базировалась на основных положениях современной теории управления, методологии системного анализа и принципах персонализированной медицины, маркетинговой теории жизненного цикла, трудах ведущих ученых по организации фармацевтического дела. Методический подход к определению результативности постмаркетинговых исследований по выявлению новых медицинских показаний ЛП основан на взаимосвязи теоретических и практических аспектов исследования, реализован путем концептуального моделирования оценки потенциала фармацевтической компании с использованием системного и структурно-функционального

подходов, принципов логико-аналитического исследования.

В процессе научного исследования использованы следующие методы: формально-логические (классификации, обобщения и типологии, индукции и дедукции, конструирование понятий, аргументация, логика), общенаучные (эмпирические и мыслительно-логические) и специфические (социологический, экспертных оценок, морфологический, структурно-функциональный и структурно-временной анализ; графический; экономико-статистический; контент-анализ; SWOT-анализ), системный подход, процессный подход и моделирование.

Объектом исследования является процесс разработки ЛП, включая клинические исследования, в разрезе основных этапов, их функций и результатов; научные и эмпирические данные в области перепрофилирования ЛП.

Предметом исследования является повышение результативности постмаркетинговых исследований по выявлению новых медицинских показаний ЛП.

Информационную базу исследования составили законодательные, нормативные и правовые документы РФ, регламентирующие обращение ЛС, справочные материалы: отчеты фармацевтических компаний, медицинские сайты, статистические и справочные данные аналитических компаний «DSM Group», IQVIA, инструкции по медицинскому применению ЛП, а также эмпирические данные собственных исследований, в том числе анкеты опросов фармацевтических специалистов - 35 анкет, данные экспертной оценки параметров потенциала фармацевтических компаний (включая 18 анкет) и др.

Достоверность научных положений и выводов

Достоверность научных положений и выводов обеспечивалась научно обоснованным выбором объектов исследования, репрезентативной выборкой и подтверждена достаточным объемом эмпирических и статистических данных, использованием современных методов обработки информации; обусловлена применением научных методов, адаптированных к цели и задачам исследования. Обработка и систематизация результатов исследования осуществлялись с применением программ Microsoft Office Excel 2016, IBM SPSS Statistics 28.0.

Выводы, полученные на основании результатов исследования, обоснованы и представляют собой логическое завершение диссертационной работы.

Апробация результатов исследования

Результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на XXV Российском Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (2018), конференции «Тенденции и перспективы развития фармации в Республике Таджикистан», Душанбе (2018), Quality Education – 2018, Москва (2019), Конференции на базе Башкирского государственного медицинского университета, Уфа (2019), X Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург (2020), XVI научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Новые проблемы медицинской науки и перспективы их решений», Республика Таджикистан (2021), на The 3rd IPharms Annual Conference, Иран (2021), на научной межкафедральной конференции кафедры организации и экономики фармации Института фармации им. А.П. Нелюбина, кафедры фармации Института фармации им. А.П. Нелюбина, кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (06.04.2021).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе, научном обосновании и обобщении полученных результатов. Диссертантом самостоятельно осуществлены формулировка цели и задач исследования, разработка структурно-логической схемы исследования, сбор, обработка исходной информации и обобщение данных, обоснование и построение модели оценки потенциала фармацевтической компании по выявлению новых клинических данных ЛП. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки цели и задач до обоснования и формулирования выводов и обсуждения результатов, в

том числе в ходе докладов и научных публикаций, а также в процессе внедрения в практику основных результатов диссертационного исследования.

Внедрение результатов исследования

По результатам диссертационного исследования разработаны и внедрены в практическую деятельность двух фармацевтических компаний Методические рекомендации и мастер-класс – в учебный процесс трех образовательных учреждений высшего образования:

1. Методические рекомендации по разработке рациональной стратегии перепрофилирования лекарственных препаратов: ООО «ИНФАМЕД» г. Москва (акт внедрения от 29.03.2021); АО «Новосибхимфарм» г. Новосибирск (акт внедрения от 02.04.2021).

2. Мастер-класс «Перспективное смещение инновационных приоритетов фармацевтического рынка в область концепции перепрофилирования»: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (акт внедрения от 29.03.2021), ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет (акт внедрения от 26.03.2021), ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко (акт внедрения от 23.03.2021).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.03 – Организация фармацевтического дела. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования и конкретно пунктам паспорта данной специальности: 1. Исследование особенностей маркетинга и менеджмента при осуществлении фармацевтической деятельности и 3. Анализ рынка лекарственных средств.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных разработок по проблеме «Фармация» и является фрагментом комплексной темы «Совершенствование образовательных технологий додипломного и последипломного медицинского и фармацевтического образования» кафедры

организации и экономики фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (номер государственной регистрации 01.2.011.68237).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 210 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы и 7 приложений. В текст работы включены 16 таблиц и 42 рисунка. Библиографический список содержит 183 источника, в т.ч. 91 на иностранном языке.

Публикации

Основные положения диссертационной работы отражены в 10 публикациях, в том числе:

- научных статей в изданиях из Перечня Сеченовского Университета / Перечня ВАК при Минобрнауки России - 1 статья;
- в изданиях, включенных в международную наукометрическую базу Scopus, - 4 статьи, из них 1 статья имеет квартиль Q1.

ГЛАВА 1. АКТУАЛИЗАЦИЯ ПРОБЛЕМЫ ПЕРЕПРОФИЛИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

1.1 Перспективные тенденции развития фармацевтического рынка по обеспечению лекарственного покрытия современных потребностей медицины

1.1.1 Особенности российского фармацевтического рынка

Сформировавшийся в последние десятилетия в РФ фармацевтический рынок представляет собой часть рынка потребительских товаров и услуг, являясь стратегически важным сектором экономики страны, основой безопасности в области здравоохранения, лекарственного и медико-технического обеспечения.

Анализ динамики показателей развития фармацевтического рынка показывает, что последние 20 лет ознаменовались настоящим прорывом: в объеме он вырос в пять раз, превысив в потребительских ценах 27 млрд. долларов; наполнение рынка расширилось в полтора раза по номенклатуре и в 4 раза — по количеству упаковок [41, 42, 51, 75, 76, 77, 125].

Известно, что ключевое значение для выявления особенностей развития рынка ЛС имеет анализ влияния макроэкономических факторов и факторов отраслевой среды. Макроэкономическая среда, по сути, формирует предпосылки развития фармацевтического рынка. Сложившаяся в последние годы для России неблагоприятная внешнеэкономическая конъюнктура, во многом связанная с сохраняющимся режимом санкций и политической напряженностью в мировом пространстве, привела к нестабильности внутренней экономической ситуации.

На развитие российского современного фармацевтического рынка прямое влияние оказывает продолжающаяся реформа отрасли, инициированная правительством страны. Цели и задачи, заложенные в Стратегиях «Фарма-2020» и «Фарма-2030» и соответствующей государственной программе, остаются

неизменными, несмотря на трудности в экономике и внешние санкции. Однако, силами одних только производственных предприятий без создания сети партнерств с R&D-центрами, задачи «Фармы 2030» и майский указ Президента РФ – не выполнить [73]. Даже Биг Фарма комбинирует, создает новые формы, вдыхая новую жизнь в давно известные молекулы.

Отмечается, что на российском рынке одновременно происходят две разнонаправленные тенденции. С одной стороны, в связи с растущими расходами на R&D инновационные фармацевтические компании¹ создают собственные подразделения – дочерние компании по производству дженериков, в том числе посредством сделок M&A. В качестве примеров можно привести компанию Sandoz (входит в структуру Novartis), Hospira (Pfizer), Zentiva (Sanofi). В последующие 5-10 лет можно ожидать рост сделок M&A. С другой стороны, традиционные дженериковые компании развивают инновационный бизнес, а также фокусируются на производстве аналогов более дорогостоящих специализированных препаратов (например, в области онкологии) и биоаналогов. Так, основанная в 2001 г. компания BIOCAD, специализирующаяся на разработке и производстве оригинальных биотехнологических препаратов и биоаналогов для лечения онкологических, аутоиммунных, гинекологических, урологических заболеваний, в 2014 г. вывела на рынок первый отечественный биоаналог препарата на основе моноклональных антител (Ритуксимаб). В 2016 г. данная компания открыла первый в России R&D-центр по разработке препаратов передовой терапии (клеточная и генная терапия). В настоящее время компания разрабатывает более 40 инновационных препаратов, предполагаемый объем инвестиций на развитие составляет порядка 12 млрд. руб. [19, 51, 92, 112].

Экономическое положение дел на отечественном фармацевтическом рынке отражается актуальной статистикой. За 6 месяцев 2021 г. в государственных закупках доля российских препаратов составила 42% в стоимостном выражении и

¹ Применительно к теме исследования, часто используемый на мировом фармацевтическом рынке и в научной литературе термин «фармацевтические компании» в данном случае и в контексте всей диссертационной работы применяется к организациям разработчикам и производителям ЛС. Пильникова, Е. Г. Особенности деятельности фармацевтических компаний-производителей в современных условиях / Е. Г. Пильникова // Бизнес-образование в экономике знаний. – 2016. – № 1. – С. 61-64

81% в натуральном. При этом реализация отечественных препаратов в рублях упала на 1%, тогда как объем продаж импортных препаратов увеличился на 2%. Таким образом, импортные ЛП обеспечили в большей мере рост рынка, чем препараты локальных производителей (рисунок 1).

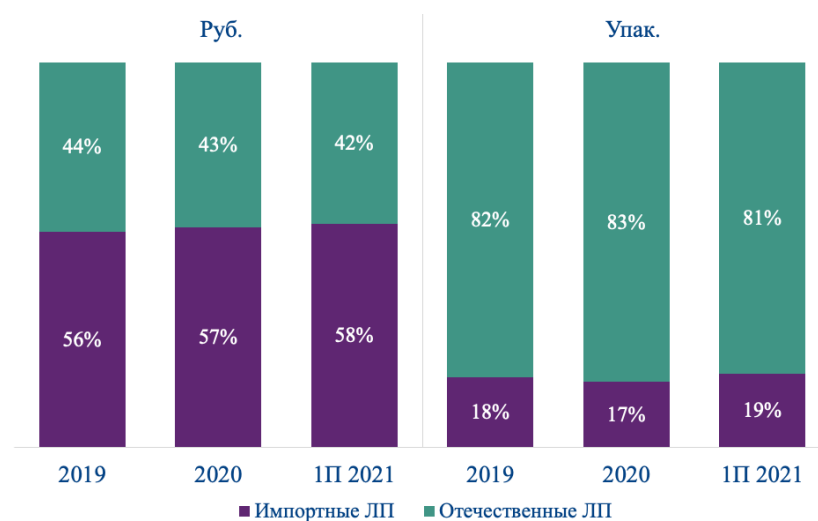


Рисунок 1 – Структура госзакупок российского фармацевтического рынка

Импортные препараты все еще преобладают в государственных закупках и в целом на рынке, причем с увеличением их доли в первом полугодии 2021 г. 54,1% затрат на ЛП российских потребителей уходит на закупку всего 35,7% препаратов в натуральном выражении, которые являются импортируемыми (рисунок 2).

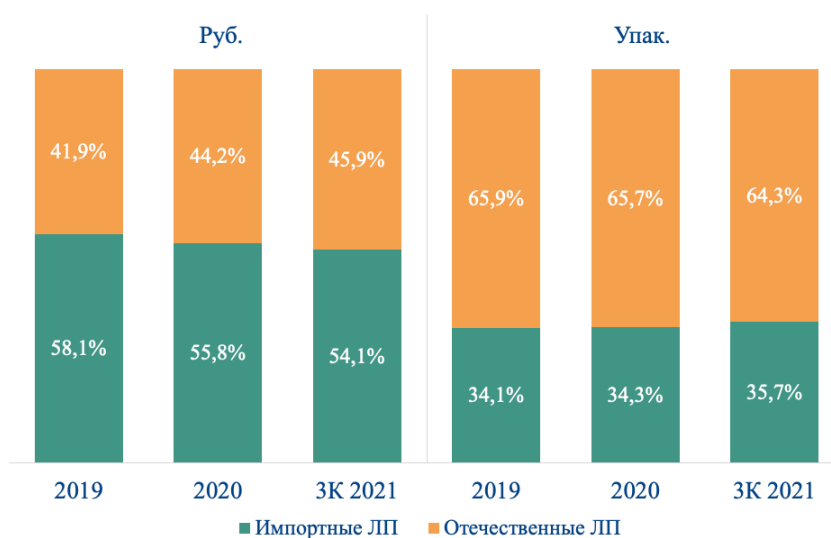


Рисунок 2 – Структура российского рынка ЛП (розничный сегмент)

Количество отечественных и иностранных производителей на рынке примерно одинаковое (около 540 и 560 соответственно), в продаже больше представлены бренды ЛП зарубежных производителей (примерно 3 368 или 9 053 SKU). Аналогичный показатель для российских препаратов на 36% меньше – 2 480 брендов и 8 615 SKU. Можно предположить, что зарубежные производители в большей степени реализуют уникальные позиции: оригинальные препараты и брендированные дженерики [41, 42]. В структуре рынка доля отечественных ЛП существенно выше по показателю в натуральном выражении по сравнению с денежным.

В 2019 г. рост российского фармацевтического рынка был обеспечен преимущественно за счет государственных закупок. С начала 2019 г. была расширена одна из самых дорогих госпрограмм по закупкам ЛП для высокотратных нозологий. Ее финансирование увеличилось на 10 млрд руб. Однако, увеличение объемов закупок происходит в основном за счет зарубежных ЛП, защищенных патентами и не имеющих отечественных аналогов. В 2021 г. рыночная ситуация изменилась и рост, в основном, произошел за счет коммерческого рынка ЛП.

К сожалению, в РФ объем импортируемой фармацевтической продукции более чем в 43 раза выше объема, идущего на экспорт. Основными странами-поставщиками в Россию ЛП являются Германия, Польша, Австрия. Первые места в общем рейтинге производителей, которые представлены в России, занимают иностранные фармацевтические компании. Большую часть продуктовых портфелей отечественных производителей составляют низкорентабельные дженерики, на новые разработки выделяется в среднем не более 1-2% от выручки предприятия. Для сравнения, крупные мировые фармацевтические производители тратят на инновационные разработки в среднем до 25% выручки, что позволяет им иметь в портфелях более половины инновационных ЛП [26, 41, 42, 47, 76, 158].

Экспорт отечественных лекарственных препаратов в 2020 г. составил около 23 млрд. руб., ТОП-5 стран-импортеров российских ЛП в представен в

таблице 1 [30].

Таблица 1 – ТОП-5 стран-импортеров российских ЛП в 2020 г.

№	Страна	Доля поставок, %, руб.
1	Украина (территории ДНР и ЛНР)	19,3
2	Казахстан	15,8
3	Беларусь	15,6
4	Узбекистан	10,7
5	Азербайджан	4,3

Росту экспорта мешают две основные проблемы. Первая – российская регуляторная система, которая далека от гармонизации с международными требованиями. Вторая проблема - число фармацевтических рынков, на которые Россия может выйти, не увеличивается. Экономически развитые страны – в Западной Европе, Северной Америке – не нуждаются в российских препаратах. Перспективными остаются рынки стран Латинской Америки, Юго-Восточной Азии, Северной Африки, на которые осуществляется постепенный вход. Сдерживает данный процесс вопрос платежеспособности: отдавать препараты на консигнацию и ждать оплаты - рискованно, а на условиях предоплаты там работать не готовы. В результате отечественным фармпроизводителям не представляется возможным в желаемой мере расширить рынки сбыта, что в свою очередь несет недополучение финансовой выгоды и, как следствие, отсутствие финансовой базы для инвестиций в разработку инновационных фармацевтических продуктов [55, 57].

Обеспечить рентабельное и эффективное производство ЛП в России необходимо и с позиции жесткой конкуренции на мировом рынке. Кроме этого, новые требования к системе менеджмента качества, растущая конкуренция между производителями, введенная обязательная маркировка, затраты на инновации требуют серьезных вложений, которые большинство предприятий не

могут себе позволить. Увеличение текущих финансовых затрат все сильнее отдаляет от инвестиций в инновации [14].

В госпрограмме «Фарма-2030» одной из ключевых задач поставлено увеличение объема экспорта фармацевтической и косметической продукции. По прогнозам Минпромторга России, к 2024 г. он должен достичь \$4 млрд. [20].

Таким образом, аналитический обзор показал, что российский рынок ЛС, входя в состав мирового фармацевтического рынка, развивается с учетом сложившихся тенденций, при этом имеет свои национальные особенности, которые определяют стратегии и перспективы укрепления его позиций. Возможной перспективой российских компаний может быть уникальность и эффективность ЛП для лечения новых или не имеющих фармакотерапии заболеваний, которые не представлены на мировом рынке или у которых еще не выявлены новые показания [125]. Аналитическое обобщение научных данных показало, что в России расходы на разработку инновационных препаратов могут быть существенно ниже, чем в США и Европе, так как наше государство поддерживает отечественных производителей [71].

Развертыванию современной отечественной системы R&D способствует механизм конкурсного целевого государственного финансирования хозяйствующих субъектов, позволяющий концентрироваться на наиболее перспективных направлениях (разработка инновационных антибиотиков, орфанных препаратов, биопечать тканей и органов) [7, 17, 174].

Постоянно обновляемая в РФ законодательная база, регулирующая разработку и вывод на рынок ЛС, постепенно интегрируется с соответствующими международными регуляторными документами. Поэтому научно-практический интерес представляет научная проработка представленных в мировой практике вариантов повышения инновационной активности отдельных субъектов и в целом фармацевтического рынка.

1.1.2 Мировой прогресс в области разработки лекарственных средств и персонализированной медицины

Медицина с каждым годом становится все более затратной, поэтому фармацевтическая индустрия постоянно ищет пути снижения затрат. Известно, что фармацевтика - динамично развивающаяся отрасль с быстрым ростом и потенциалом для получения высокой прибыли. Она существенно отличается от многих других отраслей своими строгими правилами, длительными сроками разработки, высокими затратами и большими экономическими рисками. Рынок ЛС трансформируют демографические, эпидемиологические и экономические сдвиги в современном обществе в сторону поиска новых ЛП. Рост численности населения и его старение сопровождается возникновением новых областей медицинской необходимости в лечении известных и новых болезней. Эти изменения создают огромные возможности для фармацевтики.

Практически каждый новый ЛП прежде, чем будет выведен на рынок, требует миллиардов долларов, вложенных в исследования, разработки и испытания. Для того, чтобы ЛП можно было использовать в медицинской практике, препарат-кандидат должен сначала пройти фазу разработки, которая занимает в настоящее время не менее десяти лет и может стоить до двух с половиной миллиардов долларов. Этот процесс включает в себя множество разных специалистов, от химиков до юристов [116].

Часто складывается ситуация, когда новые проекты не получают одобрения регуляторных органов, в результате чего большие суммы капитала сгорают только для получения одного прибыльного продукта. Ответом на вопрос, в каком направлении вести исследования, может служить опыт мировой практики, показавший, что не может быть прорыва в бесконечном изобретении новых молекул. Инвестиций на их разработку требуется все больше, а выход – все меньше. Тем более, что в России пока не развиты венчурные технологии для инвестирования в долгую в необходимых для создания новых молекул гигантских объемах [71]. Стратегии R&D требуют большого времени для реализации, но

имеют также тенденцию оказывать более длительное влияние на продажи и прибыльность. Чтобы продлить срок службы уже существующих продуктов - ЛП, можно использовать ряд рыночных стратегий с долгосрочным, среднесрочным или краткосрочным экономическим эффектом. Как правило, они быстрее реализуются и оказывают краткосрочное влияние на прибыльность. Такие стратегии становятся все более важными в условиях, когда объем разработки низок, а конкурентная угроза становится жесткой.

В то же время, в FDA с каждым годом растет доля препаратов, которые теперь принято называть супердженериками. Они выходят на рынок в момент окончания срока действия патента, сводя к минимуму прибыльность среди фармацевтических разработчиков. Их доля среди всех регистрируемых в США новых ЛС с каждым годом неуклонно растет. Невозможно игнорировать эту общемировую тенденцию [71]. В частности, в R&D-центре «НоваМедике Иннотех» именно в этом направлении разрабатываются новые ЛС в концепции Smart Innovations – на базе уже известных действующих веществ, улучшая их свойства путем модифицирования высвобождения, повышения биодоступности, создавая комбинации [149].

Ретроспективный анализ развития фармацевтического промышленного сектора экономики позволил представить графически зависимость экспорта и импорта продукции от уровня инноваций в отрасли (рисунок 3).



Рисунок 3 – Этапы развития технологий в становлении фармацевтической индустрии

В мировом масштабе происходит стремительный рост глобальных расходов на здравоохранение. Совокупный годовой темп роста затрат в среднем составляет + 5,4% за 5 лет до 2022 г. по сравнению с +2,9% в период с 2013 по 2017 гг. Средняя общая доля валового внутреннего продукта (ВВП), выделяемая на здравоохранение, составила около 10,5% в 2020 г. в мире, или 1400 долларов США в среднем [93].

Однако, фармацевтические компании стремятся повысить эффективность R&D, используя большие данные и предиктивную аналитику. В целом, мировые расходы на R&D в фармацевтической и биотехнологической отраслях, составили около 180 млрд. долларов США в 2020 г. [78, 131, 137, 139]. Как видно на рисунке 4, доля затрат на R&D в среднем составляет от 1/5 до 1/4 расходов.



Рисунок 4 – Распределение затрат биофармацевтических компаний при разработке и выводе на рынок ЛП, в %

За последние 10 лет доход от R&D в мире снизился в 5 раз, о чем свидетельствуют значения показателя возврата от R&D в динамике (рисунок 5). Данный показатель рассчитывается делением валовой прибыли текущего года на затраты на R&D предыдущего года.

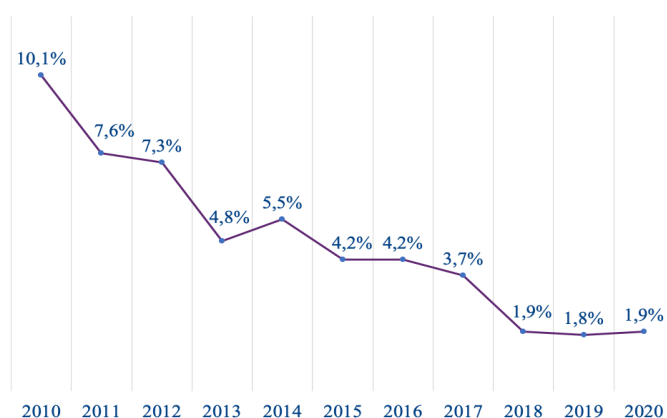


Рисунок 5 – Динамика показателя возврата от R&D в биофармацевтической индустрии, в %

Значительно быстрее общих расходов на здравоохранение растут глобальные расходы на рецептурные ЛП (рисунок 6).

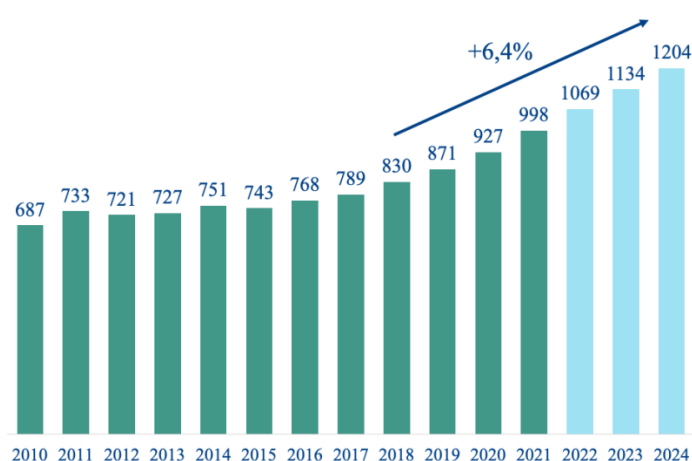


Рисунок 6 – Мировые продажи рецептурных лекарственных препаратов, млрд. долл.

Согласно результатам нового исследования «Evaluate Pharma», ожидается, что мировые продажи ЛС возрастут с 871 млрд. долларов в 2019 г. до 1,2 трлн. долларов к 2024 г. В период между 2019 и 2024 гг. совокупный годовой темп роста для ЛП составит 6,4%, то есть в шесть раз больше, чем 1,2% по сравнению с 2010-2019 гг. в результате новой ценовой политики по всему миру. Активно растет популярность дженериков и конкуренция со стороны биосимиляров [113]. Ожидается, что онкология останется доминирующей нозологией в денежном выражении, достигнув в мировых продажах 234 млрд. долл. в 2024 г. (таблица 2),

а объем орфанных ЛС увеличится почти вдвое и составит до 20% от объема продаж всех рецептурных препаратов [41, 113].

Таблица 2 – ТОП-10 групп групп ЛС по объемам мировых продаж

№	Группы ЛП	Мировые объемы продаж в 2020 г., млрд. долл.	Прогнозируемые объемы продаж к 2024 г., млрд. долл.
1	Онкологические	148	234
2	Антиревматические	53	57
3	Противодиабетические	50,6	59,6
4	Противовирусные	46,8	67
5	Бронхолитики	29,2	32
6	Вакцины	25	47
7	Препараты для органов чувств	24,5	27
8	Антигипертензивные	23,8	24,4
9	Антикоагулянты	18,5	26
10	Антифибринолитики	14,9	20
	ТОП-10	434,3	594
	Другие	492,7	610
	ИТОГО	927	1204

В результате обработки собранных данных установлена сложившаяся тенденция в динамике изменения темпов роста/снижения средних затрат на разработку ЛП за последнее десятилетие. Представленный на рисунке 7 график демонстрирует резкий их рост за последние 5 лет [42, 102, 175].

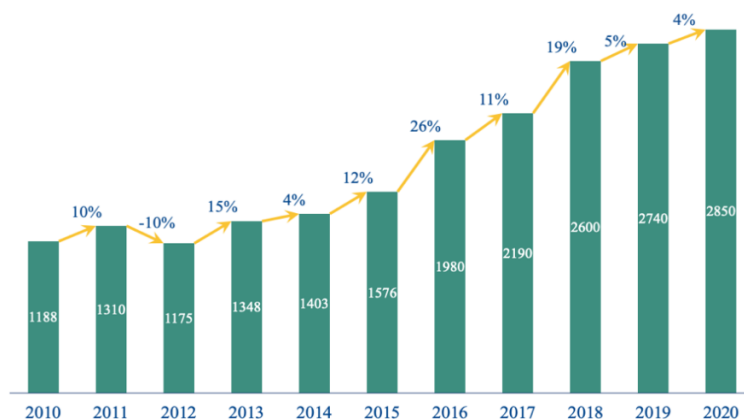


Рисунок 7 – Динамика роста средних затрат на разработку ЛП от открытия до выпуска на рынок за период 2010-2020 гг, млн. долл. США

В новом тысячелетии процессы фармацевтических исследований и разработок стали настолько сложными, что их производительность упала. Этой проблеме способствовали также ряд политических, правовых и финансовых факторов.

Хорошо известно, что затраты на разработку ЛП зависят в основном от того, сколько будет потрачено на доклинические и клинические исследования, которые докажут безопасность и эффективность. Размер финансирования может колебаться от \$10 млн. до \$3 млрд. [158, 166].

На графике схематично изображено количество денежных средств, потраченных каждой фармацевтической компанией на разработку ЛС (рисунок 8).

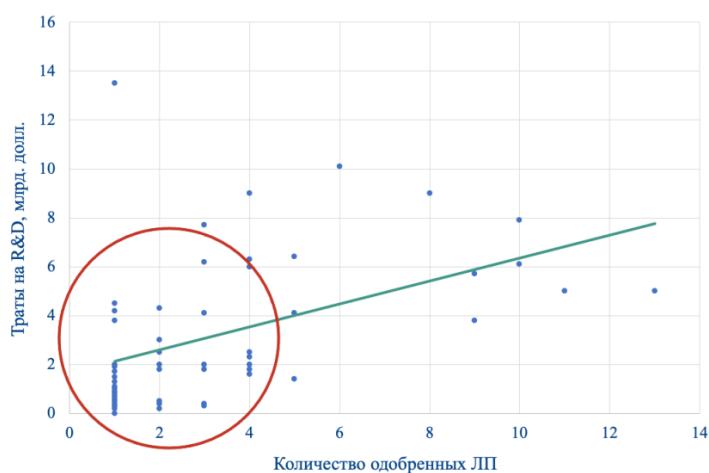


Рисунок 8 – Зависимость количества одобренных ЛП от затрат на R&D

Согласно данным исследователей Прасада и Майланкоди, становится ясно, что они допустили «Систематическую ошибку выжившего». В результате очевидно, что чем большее количество ЛП компания разрабатывала, тем больше денег она финансировала на исследования и разработку каждого отдельного [83].

Ни одна компания с затратами менее \$3 млрд в год не разработала больше шести ЛП за десять лет. Среднее количество денежных средств, потраченных компаниями, которые разработали больше шести препаратов, на разработку и исследования ЛС, равняется \$5,8 млрд. Очевидно, что затраты корпораций Биг

Фармы гораздо больше. Прогнозируется, что расходы на R&D будут расти в среднем на 3,0% до 2024 года, что ниже, чем в среднем +4,2% в период между 2010 и 2020 гг., частично это обусловлено компаниями, ориентирующимися на экономию затрат с более низкой стоимостью этапов клинических исследований (рисунок 9).

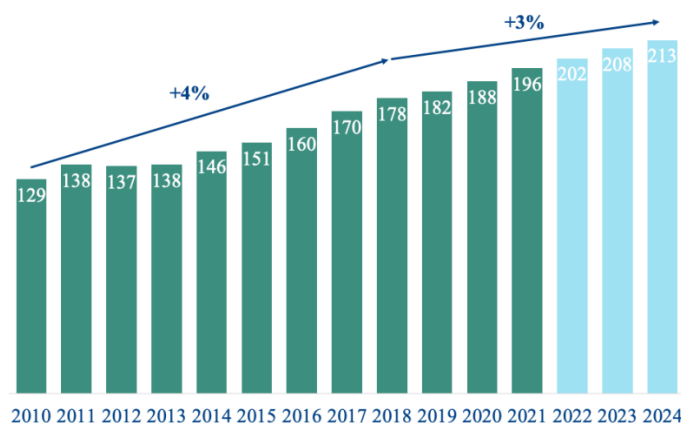


Рисунок 9 – Суммарные расходы фармацевтических компаний на R&D в мире, млрд. долл.

Затраты на R&D в среднем у компаний составляют от 17% до 25% от продаж за год [102, 134, 163, 176].

Таблица 3 – Расходы TOP-10 фармацевтических компаний на R&D

№	Фармацевтическая компания	Расходы на R&D в 2020 г, млрд. долл.	Расходы на R&D к 2024 г, млрд. долл.	Среднегодовой темп роста
1	Johnson&Johnson	8,8	9,9	+2,6%
2	Roche	9,8	9,9	+0,1%
3	Merck	8,3	9,2	+2,5%
4	Novartis	8,5	9,1	+1,9%
5	Pfizer	8,2	8,9	+1,9%
6	GSK	5,7	6,8	+5,4%
7	Bristol-Myers Squibb	5,7	6,7	+4,5%
8	Sanofi	6,1	6,6	+1,1%
9	Eli Lilly	5,6	6,1	+3,3%
10	AstraZeneca	5,4	5,9	+1,8%
	Топ-10	72,1	79,1	+2,5%
	Другие	118	134	+3,3%
	ИТОГО	190,1	213,1	+3%

Согласно данным информационно-финансовой базы Инвестопедия, фармацевтические компании тратят в среднем около 17% доходов на R&D, что ставит отрасль на одно из первых мест по этому показателю [96].

В дальнейшем аналитики прогнозируют замедление темпов прироста расходов на R&D на мировом фармацевтическом рынке, что частично может быть обусловлено тем, что компании больше фокусируются на узких показаниях с более низкими затратами на клинические исследования. Также прогнозируется сокращение доли R&D в общем объеме мировых продаж рецептурных препаратов [21]. В частности это может быть связано с тем, что фармацевтические компании инвестируют в повышение эффективности R&D. Все чаще и шире в системе здравоохранения используются современные технологии, предоставляя новые возможности для развития фармацевтической индустрии, например, использование доказательств, полученных в реальной клинической практике (Real World Evidence – RWE), методов машинного обучения. Предполагается, что подход ориентирования на данные может помочь сократить расходы на R&D и количество неудач. Применение данных реальной клинической практики, методов машинного обучения, реализация совместных R&D-программ – лишь некоторые из инициатив, используемых компаниями, чтобы в эру высокого спроса на препараты направленного действия оставаться на шаг впереди [21]. Другая причина заключается в том, что крупные биофармацевтические компании включают в статью расходов на «исследования и разработку ЛС» и другие расходы, например, постмаркетинговые исследования. Некоторые из них, конечно, являются маркетинговыми. Однако, есть и фармакологические исследования [12, 133, 174].

В этих условиях большинство фармацевтических компаний используют внутренние механизмы для оценки клинического и коммерческого потенциала продуктов. Как и другие организации, которые подотчетны акционерам, они «следуют за деньгами». Поэтому многие фирмы пытаются минимизировать свои риски. 10 крупнейших фармацевтических компаний, инвестировавших в R&D, занялись расширением портфеля, в отличие от новых проектов. Международные

законы, регулирующие права интеллектуальной собственности, усугубляют этот консерватизм. В настоящее время все патенты действуют 20 лет, независимо от качества интеллектуальной собственности, которую они защищают. Но если бы новые продукты получили более длительный срок действия патента, у фармацевтических компаний был бы прямой стимул стать более инновационными.

Ряд исследователей считают, что в текущем экономическом климате необходимо выработать стратегию утверждения новых ЛП, поскольку фармацевтические компании проводят серьезное сокращение расходов и рабочей силы, тем самым подавляя инновации [65, 80].

В начале нового тысячелетия произошло прогнозируемое увеличение численности населения мира до 7,5 млрд., из них около 722 млн. человек – (9,6% всех жителей) - старше 65 лет. Известно, что пожилые люди обычно потребляют больше лекарств, чем молодые: четыре человека из пяти старше 75 лет принимают, по крайней мере, один рецептурный продукт, а 37% – четыре и более [180].

Наряду с тем, что в большинстве развитых стран происходит снижение количества смертей от сердечных приступов более чем на 50%, отмечаются новые тенденции роста в различных классах нозологий. В последние несколько десятилетий некоторые неизлечимые заболевания уже превратились в хронические, что привело к увеличению долгосрочной потребности в лекарственных препаратах. Также растет спрос на новые антибактериальные средства в связи с развитием лекарственной устойчивости штаммов некоторых существующих болезней. Между тем, появляются новые виды, в том числе и мутированные формы уже известных старых болезней. Можно обозначить теорию, если изменяются заболевания, то и лекарственные препараты могут модифицироваться. Таким образом, потребность в ЛП различных фармакотерапевтических групп постоянно растет, а новых молекул производится значительно меньше, чем это было 20 лет назад [181].

Известно, что ЛП могут влиять на лечение сложных молекулярных процессов относительно контролируемым и безопасным образом. Любой живой организм подвержен дисфункции. Иногда внутренняя аномалия может нарушить

его правильное функционирование, а взаимодействие с окружающей средой, может повредить организм. И если вовремя не отрегулировать нарушения, в конечном итоге это приведет к прекращению всех функций организма, то есть к смерти объекта. Исторически, чтобы продлить срок жизни или улучшить ее качество, люди были заинтересованы в предотвращении и устранении дисфункций организма. К наиболее часто используемым в медицинской практике инструментам решения этой сложной, как с биологической, так и с юридической точек зрения, задачи относятся ЛП.

Возможность усовершенствовать ЛП для конечного потребителя, повысить производительность клинических исследований, увеличить количество и улучшить качество собранных данных позволяют цифровые технологии. Именно цифровые технологии начинают трансформировать подходы биофармацевтических компаний к R&D, внедряя информацию из нескольких источников данных. Принятие цифрового мышления является новым императивом эффективного и рентабельного фармацевтического бизнеса [33, 158, 166, 169].

Фармацевтические компании стремятся снизить затраты на разработку ЛП с целью установления конкурентоспособных потребительских цен, не принося в жертву собственную прибыль. Синтез результатов и перспектив использования появившихся в последние годы таких передовых технологий, как Искусственный Интеллект, блокчейн и Big Data, показал, что они реально могут устранить дорогостоящие малоэффективные этапы в процессе разработки [74, 84, 114].

Для создания перспективных кандидатов ЛП на базе имеющихся гипотез и опыта крупные международные фармацевтические гиганты, такие как Roche, Pfizer, Johnson&Johnson, AstraZeneca, Novartis, Sanofi используют программу IBM Watson для R&D молекул. Система способна находить всевозможные сходства у ЛП и строить гипотезы на этой основе [24].

Роботы и автоматизация, блокчейн, 3D печать, Искусственный интеллект, мобильные умные девайсы, интернет вещей, генетические технологии, дополненная реальность и другие современные технологии используются во

многих индустриях, однако фармацевтическая промышленность несколько уступает [129].

На мировом фармацевтическом рынке сохраняется ценовое давление, поддерживаемое правительствами, патентными убытками, и расширением продвижения дженериков и биосимиляров. Чтобы справиться с этим давлением, некоторые фармацевтические компании приобретают конкурентов или покупают уникальные методы лечения, которые не имеют более дешевых альтернатив. Многие фармацевтические компании продолжают искать пути повышения эффективности своей деятельности, снижения общих затрат и увеличения капитала [94, 120, 159].

Комплексная цифровая стратегия R&D может иметь решающее значение для того, чтобы компании могли эффективно перемещать и обрабатывать большие объемы данных, быстро и точно принимать основанные на данных научные и бизнес-решения, а также собирать доказательства в поддержку предложений о ценности продукта, чтобы выявить целевых кандидатов на новые ЛС в клинические исследования, в некоторых случаях в течение нескольких месяцев, а не лет.

Разработка ЛП в среднем занимает 15 лет с включением в этот процесс множества специалистов различных профессий - от биологов, фармацевтов до юристов. Большинство мировых производителей стремится разработать 2-3 инновационных препарата в год, чтобы оправдать возрастающие затраты на R&D.

Как отмечает Д.Ю. Белоусов, большая часть ЛП сейчас разрабатывается в маленьких и средних компаниях, у которых расходы на инновации отличаются от Big Pharma в разы. Это стало возможным благодаря высокой мобильности, низким накладным расходам, более эффективному управлению и высокой производительности труда [7, 87, 163].

На передний план выдвигается выявление и структуризация резервов повышения экономичности инновационной деятельности российских фармацевтических компаний в рамках концепции персонализированной медицины по принципу P4 (predictive – personalized – preventive – participatory).

В условиях экономического кризиса целесообразно принять во внимание набирающие популярность в развитых странах тренды персонализированной или прецизионной медицины.

Обладая огромным потенциалом для развития отрасли, персонализированная медицина – это инновационный подход, который изучает генетические особенности индивидуума и субпопуляций, чтобы распознать предрасположенность и наличие различных заболеваний в организме, что в итоге позволяет подобрать индивидуальную схему терапии каждому пациенту. Появилась возможность проводить индивидуальную превентивную терапию. В первую очередь персонализированная медицина направлена на предотвращение и лечение онкологических, сердечно-сосудистых, иммунологических и инфекционных заболеваний. Предотвращение заболеваний позволяет избежать болезненных симптомов, вести активный образ жизни, избегать крупных медицинских счетов, увеличить продолжительность жизни [140].

Согласно прогнозам, глобальный рынок персонализированной медицины достигнет более 140 млрд. долларов США к 2026 г. В нашей стране практически нет результатов использования этих современных технологий, однако, мы наблюдаем все предпосылки для их развития [122, 130, 140, 153].

Таким образом, обзор приведенных результатов в области разработки ЛС показывает, что, несмотря на значительное увеличение R&D расходов за последнее десятилетие, фармацевтические компании в итоге получили меньше одобренных ЛП. Эта тенденция названа «Законом Эрума», который гласит, что на создание новых лекарственных препаратов уходит больше времени и денег, затраты на разработку удваиваются каждые 9 лет. В ближайшие годы человечеству предстоит найти ответ на вопрос, как, не жертвуя безопасностью и не снижая строгих регуляторных норм, не допустить регресса в создании новых ЛП. Сколково, описывает обратную корреляцию большого денежного вклада в разработку ЛП и замедление открытия новых [48, 116].

Существуют высокие шансы на провал и отрицательный исход проводимого клинического исследования. Только один из каждых 5 000 – 10 000

потенциальных противоопухолевых препаратов получает одобрение регуляторных органов, и только 5% онкологических препаратов, участвующих в клинических исследованиях фазы I, в конечном итоге одобрены. Прогрессирующий рост частоты отказов, высокая стоимость, низкая безопасность, плохая биодоступность, ограниченная эффективность, длительные дизайн разработки и процесс тестирования, потребовали альтернативных подходов к открытию ЛП.

В сложившейся ситуации в качестве стратегии для исправления этой тенденции по ряду достаточно важных причин часто рассматривается открытие новых показаний одобренных и исследованных лекарственных препаратов, выходящих за рамки первоначального медицинского применения, а именно перепрофилирование существующих ЛП. Одной из них является возможность продвигать на рынок и расширять показания или срок действия патента на ЛП, увеличивая тем самым прибыль. Другой целью является трудно выполнимая по финансовым причинам задача более полного обеспечения фармакотерапии, в частности, орфанных заболеваний, существенную помощь в решении которой могут оказать выявленные некоторые безопасные и активные молекулы, уже разработанные для других показаний и подходящие для этой терапии. Из-за низкой их распространенности и / или коммерческого потенциала, только небольшая часть (5%) представляет интерес для биофармацевтической промышленности. Перепрофилирование обеспечивает достаточно перспективную альтернативу для лечения таких заболеваний. По самым осторожным подсчетам, в настоящее время не существует одобренных препаратов для лечения 95% редких заболеваний (всего зарегистрировано около 7 тыс. редких заболеваний). Перепрофилирование может значительно снизить это бремя, но пока тем, чтобы отрегулировать или расширить варианты применения активной молекулы, занимаются лишь отдельные разработчики ЛП. В основном, это исследовательские институты и некоммерческие организации [22, 25, 37, 67, 70].

1.2 Потенциальные возможности перепрофилирования в сокращении сроков введения в медицинскую практику лекарственных препаратов с заданными свойствами

Обзор научных источников в области разработки показал, что отдельные фармацевтические компании и другие субъекты сферы обращения ЛС используют оправдывающие себя научно обоснованные подходы к оптимизации затрат на разработку и продвижение своих ЛП. Неизменно появляются новые возможности, новые подходы в сфере исследований, включая полногеномное секвенирование и мобильные устройства, знаменующие переход в новую эру здравоохранения.

В настоящее время все большее число вычислительных технологий направлено на прогнозирование возможностей перепрофилирования с помощью компьютерных технологий в автоматическом режиме. Некоторые подходы основаны на прямом физическом взаимодействии между молекулами и белковыми мишенями, а некоторые методы учитывают более абстрактные дескрипторы, такие как экспрессия гена, для характеристики потенциального фармакологического действия лекарственного вещества.

Систематическая перепроверка зарегистрированных ЛП на новые биомишени может привести к совершенно новым и финансово более значимым рынкам их сбыта. Яркими примерами такой стратегии служат препараты Авастин, Виагра, Гливек, Гемлибра, Текфидера, Ритуксан, Китруда, Эвиста и др. Наряду с выявлением нового действия уже существующих ЛП с известным профилем безопасности, дополнительный медицинский и экономический эффект дает разработка другой лекарственной формы (аэрозоли, терапевтические пластыри и др.) для давно известных действующих веществ (субстанций): Полиоксидоний, Силденафил (пленки, диспергируемые в полости рта), Аэрус и др. Таким образом, среди общепринятых в мировой практике подходов к разработке инновационных ЛП существуют способы снизить стоимость разработки путем «расширения фармакологического действия» (label expansion) уже существующих ЛП с известным профилем безопасности [118, 167, 168]. Основатель принципиально

новой вычислительной платформы под общим названием «Smart-АСТ» для изыскания, моделирования и оценки перепрофилированных препаратов, Aptorum Group и Smart Pharma г-н Иан Хьюэн сказал: «Наша платформа Smart-АСТ – это совершенно новый инструмент, который, на наш взгляд, полностью трансформирует индустрию перепрофилирования и изыскания лекарств, которая традиционно полагалась на отдельные и случайные открытия. В противовес этому, наша платформа Smart-АСТ опирается на вычислительные процессы для проведения систематического скрининга и прогнозирования лекарственных молекул, чтобы ускорять коммерциализацию лекарственных средств с изначальной установкой на орфанные заболевания и невосполненные медицинские потребности. Aptorum Group с большим энтузиазмом относится к разработке Smart Pharma, вместе с которой она будет активно вести поиск возможностей для взаимодействия и совместных разработок с другими представителями индустрии» [95]. Aptorum Group создает Smart Pharma, чтобы сфокусироваться на поиске перепрофилированных ЛП для орфанных и неохваченных заболеваний. Smart-АСТ означает ускоренную коммерциализацию ЛС (Accelerated Commercialization of Therapeutics). Платформа включает в себя самую современную технологию для проведения систематического скрининга существующих одобренных лекарственных молекул, действующих против определенных терапевтических целей [95]. Из-за размера большинства российских компаний, требование о доходах ниже, чем у Big Pharma. Это выгодно, поскольку дает несколько возможностей для перепрофилирования в областях с меньшим потенциалом дохода, где Big Pharma не заинтересована в конкуренции. Хотя эта стратегия далеко не нова, в последнее десятилетие она приобрела значительный импульс: около 1/3 регистраций в последние годы соответствуют перепрофилированию, а перепрофилированные ЛП в настоящее время приносят около 25% годового дохода для фармацевтической промышленности. Стратегия перепрофилирования, должна быть интегрирована в управление жизненным циклом фармацевтических продуктов. Поскольку новые показания основаны на предыдущих знаниях, таких как фармакокинетические и производственные данные, сроки разработки ЛС

существенно сокращаются, как и необходимые инвестиции.

Растущий интерес к перепрофилированию также может быть реализован в связи с развитием соответствующего научного направления. К 2030 г. не следует просто ожидать более прецизионной терапии, практикующие врачи также смогут прогнозировать вероятность того, что пациенту будет поставлен диагноз заболевания или состояния здоровья, и перейти от лечения симптомов к профилактическим мерам и полному излечению [150]. Особое внимание вызвала концепция перепрофилирования в период коронавирусной пандемии. Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. объявила мировую пандемию, вызванную коронавирусной инфекцией COVID-19, указав на более чем 118 000 подтвержденных случаев заболевания коронавирусом в более чем 110 странах и территориях по всему миру, а также предупредила об устойчивом риске дальнейшего глобального распространения. Пандемия коронавируса COVID-19 стала определяющим глобальным кризисом в области здравоохранения нашего времени и самой большой проблемой, с которой человечество столкнулось после Второй мировой войны. С момента своего появления в Азии в конце 2019 г. вирус распространился на все континенты, кроме Антарктиды. Случаи выявления инфицированных людей растут ежедневно во всем мире [171].

Одним из самых быстрых способов подобрать новую терапию для борьбы с текущей пандемией в настоящее время является перепрофилирование ЛП для лечения COVID-19, предназначенных для лечения других заболеваний. Одним из исследуемых препаратов является Гидроксихлорохин. Этот препарат применяется для лечения малярии, ревматоидного артрита и волчанки, однако, до начала пандемии не были проведены какие-либо исследования в отношении коронавируса. Лекарственное вещество стало востребованным для лечения COVID-19 после первых наблюдений китайских врачей. Данные из Китая являются многообещающими, но не убедительными, однако врачи, сталкивающиеся с растущим потоком пациентов, говорят, что у них нет времени ждать точных данных. В ходе опроса 5000 врачей в 30 странах выявлено, что 44% прописали Гидроксихлорохин для пациентов с COVID-19, а 38% полагали, что

это средство помогает. Такое использование не по назначению, одобренного для лечения одного заболевания для лечения другого, разрешено, особенно во время пандемии, когда другие методы лечения недоступны. Исследователи изучали *in vitro* обнаруженный во время Второй мировой войны Гидроксихлорохин и узнали, что он может блокировать вирусы, включая коронавирусы, от заражения клеток. Похожий процент был установлен в отношении препарата против лихорадки Эбола, Ремдесивир. По результатам исследований *in vitro* Ремдесивир имеет более сильные противовирусные эффекты против коронавирусов, чем вируса Эбола [160, 178].

Это объясняет беспрецедентную скорость, с которой исследование Гидроксихлорохина - и другие подобные ему - появляются во всем мире. На декабрь 2021 г. не существует методов лечения, способных деактивировать SARS-CoV-2, вирус, вызывающий заболевание. Это означает, что все варианты, которые изучают ученые, все еще находятся на стадии проб и ошибок. Обычный путь к разработке новых ЛП является очень длительным процессом, и часто ведет в тупик и дорогостоящим ошибкам без гарантий успеха. Но, учитывая скорость, с которой SARS-CoV-2 распространяется на всех континентах по всему земному шару, эти исследования проводятся значительно быстрее обычных плановых [49, 108, 123, 128].

16 апреля 2020 г. Правительство России опубликовало распоряжение премьер-министра Михаила Мишустина о разрешении использования незарегистрированного ЛП Гидроксихлорохин. Министерство здравоохранения России 18 апреля одобрило применение Гидроксихлорохина при коронавирусе. Ранее, 29 марта FDA выдало экстренное разрешение на экспериментальное лечение COVID-19 с использованием противомаларийных препаратов, Хлорохин и Гидроксихлорохин, несмотря на неубедительные клинические доказательства их эффективности. Это вызвало ажиотажный спрос на препараты в мире и дефицит в аптеках. Согласно статистическим данным DSM Group, до пандемии COVID-19 аптеки в России за месяц продавали 10-15 тысяч упаковок препаратов на снове Хлорохина и Гидроксихлорохина, а в марте 2020 г. – в шесть раз больше

[41, 42, 49, 76].

Ученые из австралийского университета Монаша и Королевского госпиталя в Мельбурне установили, что антипаразитарный препарат Ивермектин способен подавлять репликацию коронавируса нового типа в клетках. Результаты их исследования приводятся в издании *Antiviral Research*. Разовая доза Ивермектина привела к снижению вирусной РНК в клеточных культурах на 93% спустя 24 часа и более чем на 99% спустя 48 часов. При этом в ходе исследования не был выявлен токсичный эффект от препарата. В России зарегистрирована только лекарственная форма – крем.

Федеральное медико-биологическое агентство России (ФМБА) предложило схему лечения тяжелой пневмонии, вызванной новым коронавирусом, осложненной дыхательной недостаточностью. Для этого предлагается использовать отечественный лекарственный препарат Даларгин, зарегистрированный для терапии острого панкреатита и панкреонекроза [23].

По словам руководителя ФМБА Вероники Скворцовой, 7 апреля 2020 г. началось проведение клинических исследований «Даларгина» при тяжелых коронавирусных пневмониях, сопровождающихся дыхательной недостаточностью с риском развития острого респираторного дистресс-синдрома.

По сведениям DSM Group, начиная с февраля 2019 г. в России резко вырос спрос на противовирусные и препараты для лечения ВИЧ-инфицированных больных, Лопинавир+Ритонавир, которые были рекомендованы для лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 [28].

7 июля 2021 г. Всемирная организация здравоохранения рекомендовала препараты Актемра и Кевзара в комбинации с кортикостероидами для лечения пациентов с COVID-19. Оба препарата многие годы применяются для лечения ревматоидного артрита. При экстренном перепрофилировании продемонстрировали способность снижать риск смерти от COVID-19 [63].

В начале 1950-х гг. психиатры начали лечить шизофрению новым препаратом под названием Хлорпромазин. Спустя семьдесят лет препарат все еще используется в качестве антипсихотического средства.

Но теперь ученые обнаружили, что препарат, также известный как Торазин, может делать что-то совершенно другое. Он может остановить новый коронавирус, который вызывает COVID-19 от вторжения в клетки.

В связи с распространением пандемии исследовательские группы проводят скрининг тысяч химических веществ, чтобы определить, есть ли у них скрытый потенциал для борьбы с коронавирусом. Некоторые из них использовались годами – не для вирусных инфекций, а для таких заболеваний, как рак, аллергия, артрит, даже нерегулярные менструальные циклы.

«Я буду предельно честен с вами: от 95 до 98% из них потерпят неудачу», - сказал Сумит К. Чанда, вирусолог из Сэнфордского института медицинских исследований им. Бернхема Пребиса в Ла-Холье, Калифорния. «Но нам нужно только один или два». Недавно команда доктора Чанды в Калифорнии начала собственный обширный поиск ЛП для перепрофилирования на COVID-19. Они применили 13 000 соединений на инфицированные клетки и искали те, которые замедлили вирус. Затем они сузили этих кандидатов, уменьшив их дозы, чтобы имитировать количества, которые попадают в легкие пациента. 17 апреля 2020 г. команда доктора Чанды сообщила в препринте, который еще не был рецензирован журналом, о том, что шесть ЛП продемонстрировали особую перспективу, в том числе одно для лечения остеопороза и одно, которое было исследовано в качестве лечения артрита [183].

Данная стратегия поиска препаратов с заданным действием не нова, и неоднократно вызывает научный и практический интерес в системе охраны здоровья граждан (Приказ Минпромторга России и Минздрава России от 19.05.2016 №1605/308н) [61].

Ретроспективный анализ научных данных показал, что немногим более, чем за сто лет развития перепрофилирования ЛП уже предложены новые подходы к ускорению данного процесса, подразделяемые на следующие три группы: вычислительные, биологические экспериментальные и смешанные. Все три подхода надежны и заслуживают доверия, так как позволяют исследовать почти все препараты-кандидаты на перепрофилирование и тестировать их на

относительно большом количестве заболеваний в пределах значительно сокращенных временных периодов.

Одним из примеров перепрофилирования известного седативного и снотворного ЛП является Талидомид, синтезированный в Германии в 1954 г. Использование препарата прекратилось после обнаружения у Талидомида тератогенных свойств, однако через несколько лет имел место интересный факт. Из-за катастрофического побочного эффекта молекула была быстро изъята и инициировала важные реформы в системе регулирования лекарственных средств.

В 1964 г. в Иерусалиме смертельно больному лепрой, который много дней был лишен сна из-за боли, лечащий врач решил дать в качестве седативного и снотворного средства Талидомид из больничных запасов. Через 20 часов сна больной смог впервые сам встать на ноги, а после следующего приема состояние начало улучшаться. Врач дополнительно изучил действие Талидомида в клинических исследованиях и успешно показал, что препарат действительно может вылечить лепру через две недели у большинства пациентов. Талидомид обрел новую жизнь и стал первым и единственным препаратом, одобренным для этого показания. Результаты международных клинических исследований подтвердили, что прием Талидомида улучшает состояние 99% пациентов с лепрой. В 1998 г. FDA одобрило Талидомид в качестве препарата для лечения проказы [110, 177].

История Талидомида иллюстрирует, как ЛП может неожиданно превратиться из опасного, ушедшего с рынка, в новый и уникальный терапевтический препарат. Он может быть вредным для одной группы пациентов (беременных женщин) и очень полезным для другой. Правильная идентификация затронутых молекулярных процессов может помочь предсказать побочные эффекты и соответственно перепрофилировать препарат.

Фексинидазол является первым пероральным препаратом с потенциалом для лечения сонной болезни на поздней стадии, одобренным спустя 30 лет после первых исследований. Компания разработчик потратила всего 55 млн. долл. на его разработку, в отличие от 2,5 млрд. долл. при разработке с нуля [119].

Виагра стала препаратом блокбастера, годовой объем продаж которого превысил 1,5 миллиарда долларов в первый год его выпуска. Молекула была первой в своем классе по этому показанию и повлияла на социальную жизнь миллионов людей. История не заканчивается на этом. В настоящее время Силденафил также используется для лечения легочной гипертензии, после того как он продемонстрировал успешное улучшение состояния пациентов во время клинических исследований [100, 120].

В области репрофилирования можно выделить трех ключевых игроков: научные исследовательские институты, фармацевтические компании и технологические компании. В то время как они разделяют общий подход к разработке ЛС путем определения новых показаний для существующих ЛП, бизнес-модели и стимулы значительно различаются. Исследовательские институты разрабатывают сами молекулы или выявляют подходы и методологии поиска. Они менее ограничены в экономическом плане или необходимостью коммерческого успеха, но зависят от научных достижений, которые привлекают таланты, государственное финансирование и партнерские отношения с коммерческими организациями. Технологические компании связаны с выбором бизнес-модели, которая может варьироваться в зависимости от видения и возможностей компании. Эти модели включают консалтинговые услуги, поставщиков услуг, таких как оценка соединений, базы данных или платформы библиотек молекул, платформы скрининга и конвейера ЛС. Чаще используется смешанная модель, которая может повыситься как результат репрофилирования, так и успех в бизнесе. Технологические компании часто используют передовые технологии, опыт, целенаправленные исследования, обладая гибкостью, но может не иметь доступа к ресурсам, необходимым для быстрого и успешного проведения доклинических и клинических исследований ЛС согласно нормативным требованиям. С другой стороны, крупные фармацевтические компании могут быть более сосредоточены на менеджменте жизненного цикла препарата или молекулы, что часто делается в рамках поздней стадии разработки продукта или постмаркетинговом периоде. По этим причинам партнерские

отношения между мелкими технологическими компаниями, занимающимися перепрофилированием, и крупными фармацевтическими компаниями, представляют собой привлекательное средство для объединения передовых возможностей перепрофилирования с глубоким опытом в разработке ЛС. Процесс перепрофилирования препарата требует гораздо меньше времени и инвестиций, чем разработка препарата с нуля. Кроме того, перепозиционированные препараты стоят дешевле и доступ к ним шире. С коммерческой точки зрения гораздо выгодней разрабатывать ЛП для более широких категорий пациентов, чтобы окупить расходы [2, 89].

Одной из причин перепрофилирования является возможность дальнейшего продвижения на рынок и расширения линии применения или срока действия патента, что увеличивает поток доходов. Другой целью является лечение орфанных заболеваний. Обычно такие проекты трудно запустить по финансовым причинам, однако могут существовать некоторые безопасные и активные молекулы, уже разработанные для других показаний, которые будут пригодны для лечения.

С научной точки зрения, самая полезная цель исследования - найти новые методы лечения неудовлетворенных клинических потребностей, процесс, который кажется более достижимым с помощью перепрофилирования, в отличие от открытия ЛС *de novo*.

Перепрофилирование является особенно привлекательным подходом для выявления препаратов для лечения орфанных заболеваний, когда экономическое обоснование для разработки неблагоприятно. Однако также подразумеваются другие формы выгоды, такие как корпоративная социальная ответственность и, как следствие, повышенная социальная осведомленность, восприятие фармацевтических компаний. Социальная ответственность предполагает поддержание равновесия между экономическим развитием и благосостоянием общества и окружающей среды [173].

Проводимые исследования по перепрофилированию вынуждают фармацевтические компании сталкиваться со многими и разнообразными

проблемами. В дополнение к научным задачам по выявлению потенциальных соединений-кандидатов, существует необходимость в создании бизнес-моделей для поддержки привлечения существующих молекул в качестве терапии для новых показаний. Несмотря на потенциально сокращенный путь клинической разработки, остается значительная приверженность в необходимости продемонстрировать эффективность молекул при новых показаниях, при этом пытаясь окупить инвестиции, необходимые для создания имиджа перепрофилированного продукта. Перепрофилирование имеет потенциал для доступа ЛП с известными профилями безопасности для новых групп пациентов [72].

1.3 Актуальность научного решения организационно-экономических задач в области перепрофилирования

В последние годы необходимость новых подходов к исследованиям и разработкам ЛС в сочетании с появлением хранилищ больших данных и связанных с ними аналитических методов вызвала интерес к разработке системных подходов к перепрофилированию ЛП. Появилось множество инновационных вычислительных методов, позволяющих систематически сканировать молекулы-кандидаты в компьютерных программах. Эффективный канал перепрофилирования ЛП требует сочетания доступа к молекулярным данным и соответствующей аналитической экспертизы.

Компании могут быть инновационными, помещая свой продукт в новую среду, находя новые применения для своих существующих продуктов. В то время как традиционная «адаптивная инновация» относится к процессу создания продуктов как к решению данной проблемы (удовлетворению потребности), эксаптация - это обратный процесс, начинающийся с решения (продукта), а затем поиск проблем, которые может решить имеющийся продукт [136, 156].

Большинство успешных и самых распространенных данных о повторном использовании ЛС, (например, Силденафил, Миноксидил, Аспирин, Вальпроевая

кислота) возникли не из случайных наблюдений, а полагаясь на уже известную фармакологию (например, нежелательный побочный эффект). Тем не менее, в последние годы R&D подразделения взяли на себя обязательство по внедрению организованных, систематических, основанных на достоверных данных подходов к перепрофилированию ЛС, которые в большинстве случаев включают компьютерные алгоритмы [106,145].

Для целей перепрофилирования используются существующие соединения, которые имеют подтвержденный профиль безопасности и переносимости, основанный на успешных клинических исследованиях фазы I или фазы II. Таким образом, предполагаемый препарат для перепрофилирования будет иметь хорошо зарекомендовавший себя профиль безопасности и токсичности, и уже собранные данные для получения одобрения регулирующих органов. Вместе с тем, стандартное экономическое обоснование для перепрофилирования в том, что затраты снижаются, потому что тесты безопасности уже изучены, не является всеобщим. Однако, повышается шанс позитивного результата, а также возможность занять нишу с неудовлетворенными потребностями.

Нами прослежена тенденция спроса документов, связанных с перепрофилированием ЛС. За последние 10 лет количество скопус-индексируемых научных работ, в заглавия которых входят слова «лекарство» и «перепрофилирование», возросло в десятки раз и в 2019 г. достигло 750.

Чем выше значение показателя стандартной частоты (количество документов, проиндексированных на PubMed для поиска, деленное на общее количество статей, опубликованных в том же году), тем популярнее тема. Очевидно, что частота увеличивается со временем для обоих поисков, показывая растущий интерес к домену. Это обусловлено большим количеством общедоступных данных и обнадеживающими результатами *in vivo*.

По данным научных источников, теоретически вероятность выхода на рынок с перепрофилированным препаратом должна быть выше. Имеются сообщения о показателе успеха перепрофилирования для предварительно одобренных ЛП на уровне 33% от I фазы клинических исследований до выхода на

рынок, что является огромным улучшением по сравнению с новыми ЛС, у которых показатель - 10%. Это связано с тем, что исходное ЛС прошло через предыдущие этапы доклинической и / или клинической разработки и, таким образом, уже были установлены какие-либо проблемы безопасности или даже сигнал эффективности [135, 152].

Очевидно, что перепрофилирование является темой растущего интереса в научном сообществе. Вместе с тем, практически отсутствуют научные работы, предметом исследования которых было перепрофилирование с точки зрения экономической целесообразности. Поскольку фармацевтическая отрасль отличается от многих других отраслей своими строгими правилами, длительными сроками разработки, высокими затратами и большими экономическими рисками, актуальными являются организационно-экономические исследования в области перепрофилирования ЛП.

В научных исследованиях российских ученых по специальности «организация фармацевтического дела», предметом которых были вопросы по анализу и совершенствованию процесса фармацевтической разработки, в основном, были решены задачи по улучшению финансирования и инвестирования (Л.Е. Ясинская [91], И.А. Наркевич [54]); повышению результативности в области разработки инновационных ЛС (А.А. Семин [68]); оптимизации продуктовых портфелей отечественных компаний-производителей (А.А. Лин [39]), в работах В.В. Береговых, О.Р. Спицкого и др. рассматривались вопросы по решению регуляторных проблем [10, 66]. А.В. Цыпкиной (2020) была решена задача по оптимизации процессов фармацевтической разработки и внедрения в производство ЛС посредством методического сопровождения [86].

Исследования по анализу, оценке и выявлению резервов повышения экономической результативности отдельных фаз и в целом клинических исследований в целях перепрофилирования ЛП в доступных базах данных практически отсутствуют. Результаты IV фазы клинических исследований, предоставляющей наибольшие перспективы в выявлении у ЛП новых показаний к применению, в основном, были предметом научных исследований в плане

выявления нежелательных реакций ЛП и повышения уровня контроля в области фармаконадзора. В частности, И.С. Аносовым (2016) на основе концепции фармацевтической безопасности были предложены направления ее совершенствования за счет оптимизации взаимодействия субъектов фармацевтической помощи путем мониторинга безопасности, консультирования и обучения потребителей. И.К. Петрухиной (2015) разработаны рекомендации по совершенствованию организационной работы при осуществлении фармаконадзора субъектами обращения ЛС. А.Е. Крашенинниковым (2020) разработаны методологические основы и практические положения совершенствования национальной системы фармаконадзора и фармацевтической деятельности на основе разработки элементов оптимизации организации государственных и гражданских институтов контроля за качеством лекарственных средств для медицинского применения [38]. Очевидно, что эффективность постмаркетинговых исследований в РФ оценивалась, главным образом, по функциям фармаконадзора. Имеется лишь ряд публикаций, в которых кратко и фрагментарно представлены некоторые вопросы по данной проблеме [8, 52, 90]. Отдельные аспекты анализа и прогнозирования показателей маркетинговой составляющей результатов перепрофилирования представлены в зарубежных научных публикациях [132, 151, 162]. Научных исследований, предметом исследования которых были организационно - экономические аспекты перепрофилирования и комплексная оценка потенциальных возможностей выявления новых клинических данных ЛП в пострегистрационный период, практически нет.

Заключение по главе 1

В процессе целенаправленного анализа основных показателей и характеристик развития фармацевтических рынков российского и общемирового масштаба выявлены следующие общие тенденции: замедление среднегодового темпа роста затрат на процессы R&D и снижение темпов роста сегмента

оригинальных препаратов при одновременном увеличении их в сегменте дженериков.

На основе проведенного анализа научной литературы по исследуемой проблеме установлено, что в мировой фармацевтической индустрии вектор приоритетов направлен на изыскание ресурсосберегающих подходов к разработке ЛП с заданной фармакотерапевтической направленностью и внедрение принципов персонализированной медицины.

Обзор научных данных в области поиска потенциальных возможностей фармацевтического сектора экономики по обеспечению лекарственного покрытия современных медицинских технологий в условиях коронавирусной пандемии позволил установить резко возросшую потребность в сокращении сроков введения в медицинскую практику ЛП с заданными свойствами, что дает основание для исследования и раскрытия преимуществ перепрофилирования. Обосновано, что к числу перспективных тенденций развития сложившихся на фармацевтических рынках ситуаций следует отнести распространение накопленного общемирового опыта сокращения временных и финансовых затрат на разработку ЛП путем выявления новых показаний или разработки других лекарственных форм для уже зарегистрированного ЛП.

Наряду с этим выявлена недостаточная степень научной разработанности организационно - экономических вопросов методического плана для определения производителями ЛС необходимости и реальной возможности формирования и реализации стратегий перепрофилирования.

Полученная в результате аналитического литературного обзора информация была рассмотрена нами как вектор формирования концепции диссертационного исследования и выступила в качестве подготовительной стадии построения научной гипотезы.

Опираясь на структурированные в данной главе сведения и показатели, стало очевидным, что для последовательного решения выявленных актуальных задач, необходимо осуществить сбор, анализ и обобщение аналитических данных о результативности процесса разработки новых ЛП в разрезе его основных

этапов; определить значимость отдельных фаз клинических исследований для поиска новых показаний к применению ЛП в свете концепции перепрофилирования, систематизировать накопленный мировой опыт в исследуемой области и обосновать возможность и реальную перспективность его адаптации к российским условиям. Решение такой многоплановой организационно-экономической задачи на современном научном уровне требует формирования соответствующего методического инструментария.

ГЛАВА 2. ПРОГРАММА, КОНЦЕПЦИЯ И МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Структурно-логическая схема исследования

В основу построения программы диссертационного исследования была заложена логическая последовательность решения шести задач, сформулированных для достижения поставленной цели.

Программа представлена в форме структурно-логической схемы, включающей в себя 4 блока, отражающих содержание каждого этапа и прогнозируемые результаты (таблица 4).

Таблица 4 – Программа диссертационного исследования

№	Этап	Содержание этапа	Прогнозируемый результат
1	Научно направленный информационный поиск по выявлению приоритетной задачи развития российского фармацевтического рынка в области лекарственного покрытия современных потребностей медицины в условиях коронавирусной пандемии	А. Анализ и интерпретация статистических показателей, графическая иллюстрация сложившихся тенденций и профиля развития отечественного фармацевтического рынка в сравнении с общемировым рынком ЛС	Выявление наиболее значимых тенденций развития фармацевтического рынка и актуализация научно-практической значимости методического решения организационно-экономических задач по реализации концепции перепрофилирования в условиях коронавирусной пандемии.
		В. Ретроспективный анализ научных результатов в исследуемой области	
		С. Обоснование актуальности концепции перепрофилирования	
2	Формирование методологии, обоснование концепции, понятийного и методического аппарата научного исследования	А. Выбор стратегии исследования и разработка концепции решения целевых задач	Формирование методического и понятийного аппарата решения целевых задач исследования
		В. Выдвижение гипотезы исследования и определение принципов ее доказательства	

Продолжение Таблицы 4

		С.Критический анализ понятийного аппарата	
		Д.Обоснование выбора и характеристика объекта и методов исследования	
3	Системно-аналитическое обоснование перспектив выявления новых показаний к применению ЛП	А.Структурный анализ процесса разработки новых лекарственных препаратов	А.Определение фармакотерапевтической направленности исследований в области новых ЛС В.Обоснование научно-практической значимости результативности IV фазы клинических исследований в области выявления новых показаний к применению ЛП С.Определение научных приоритетов и реальных перспектив оптимизации затрат на фармацевтическую разработку путем реализации концепции перепрофилирования
		В.Структурно-функциональный анализ фаз клинических исследований.	
		С.Системно-структурированный анализ содержания научно-исследовательских подходов к изысканию новых ЛП	
		Д.Аналитическая систематизация общепринятых в мировой практике ресурсосберегающих подходов к разработке ЛП	
		Е.SWOT-анализ используемых стратегий перепрофилирования ЛП	
4	Интеграция концептуально-научных и экспериментальных результатов исследования	А.Формирование научно-методических основ выявления и реализации потенциала производителей ЛС в области перепрофилирования	А.Формирование уровней иерархии в системе параметров оценки В.Разработка трехступенчатой модели оценки потенциала производителей ЛС в перепрофилировании и алгоритма ее поэтапной реализации С.Построение адаптированной к процессу перепрофилирования модели «Пять сил Портера»
		В.Обоснование иерархической структуры модели комплексной оценки потенциала производителей ЛС по перепрофилированию	
		С.Формирование уровней иерархии системы параметров оценки	

Продолжение Таблицы 4

		D. Структурное проектирование блок-схемы концептуальной модели и последовательная реализация трех ее ступеней	D. Построение блок-схемы алгоритма методического подхода к определению результативности постмаркетинговых исследований по выявлению новых медицинских показаний лекарственных препаратов
		E. Интеграция основных профилей оценки результативности постмаркетинговых исследований в области перепрофилирования	

Построенная программа отражает структурно-логическую схему исследования и определяет выбор его стратегии и тактики.

2.2 Разработка концепции решения целевых задач и формулирование научной гипотезы

Для обоснования и реализации концепции решения актуальных задач, выявленных на этапе 1 в процессе проведенного научно направленного информационного поиска, нам потребовалось выбрать соответствующие стратегию и тактику научного исследования. С этой целью были изучены основные характеристики наиболее часто используемых стратегий научного исследования (таблица 5) [40].

Таблица 5 – Обзор стратегий научного исследования

№	Название стратегии	Суть	Особенности
1	Стратегия случайного поиска	Упрощенный анализ информации по обобщенным критериям	Ориентированность на обработку большого количества информации без ее специальной классификации

Продолжение Таблицы 5

2	Стратегия целенаправленного поиска	Формулирование цели обработки информации, сортировка и классификация ее по целевым факторам исследования и поиск в выделенных зонах целевых установок конкретных и определенных направлений исследовательской деятельности	Применяется, когда проблема носит определенный характер, наиболее приемлема в ситуационном анализе
3	Стратегия систематизированного поиска	Развивает и дополняет предыдущую стратегию	Поиск направлений реализации цели проводится с использованием методологии системного анализа, а проблема характеризуется множественностью решений
4	Стратегия алгоритмического поиска	Строится на основе определения процессуальных характеристик исследования и разработки алгоритма	Устанавливает некоторую последовательность операций, действий, обработки информации и т.д.
5	Стратегия интуитивного поиска	Последовательное выдвижение и дальнейшая проверка различных идей и гипотез с последующим их анализом и отбором	Применяется для решения новых сложных проблем, исходя из их практической значимости
6	Стратегия интуитивно-целевого поиска	Выступает как сочетание стратегии целенаправленного и интуитивного поиска	Анализ и отбор осуществляется по установленным критериям, исходя из цели исследования, с использованием элементов системного анализа

В результате обобщения и анализа содержания вышеперечисленных видов стратегий, исходя из цели настоящего исследования, применительно к его объектам и предмету в качестве основной нами была выстроена комбинированная стратегия, совмещающая в себе основные черты ряда стратегий, получившая рабочее название «стратегия целенаправленного систематизированного алгоритмического поиска». Данная стратегия использует методологию системного анализа с четким определением последовательности и содержания основных этапов решения целевых задач и прогнозированием промежуточных и конечного результатов в соответствии с составленной Программой

диссертационного исследования.

Целевая направленность стратегии обусловила необходимость выстраивания концепции диссертационного исследования. В ее основу была положена схема последовательности этапов и процедур процесса разработки и вывода на рынок ЛП, позволяющая отразить широкий масштаб структурных этапов и процедур, связанных с расходами на R&D (рисунок 10) [18].



Рисунок 10 – Схема последовательности этапов и процедур процесса разработки и вывода на рынок ЛП

Из представленной на рисунке 10 схемы очевидно, что путь вывода на рынок нового ЛП от первого этапа до доведения его до пациента связан с выполнением масштабных процедур, естественно сопровождаемых рисками объективного и субъективного характера. Если субъективные риски связаны с сознательными действиями участников рынка, то объективные риски связаны с реальным состоянием внешней среды фармацевтической отрасли и смежных ей отраслей. В их числе общий уровень знаний в естественно-научной сфере и медицинской науке, использование технологических и цифровых платформ в области химического и биологического синтеза и др. В таких условиях фармацевтические компании стремятся снизить эксплуатационные затраты,

сократить время цикла исследований и разработок, используя различные стратегии для повышения эффективности и оптимизации процессов R&D, в их числе аутсорсинг, Big Data, стратегическое партнерство, управление бизнес-процессами и др. [3, 13, 16, 114]. По данным анализа научной литературы, было отмечено, что при решении задач изыскания ускоренных и эффективных методов разработки ЛП, отвечающих интересам всех заинтересованных сторон, в общемировой практике происходит смещение приоритетов удовлетворения клинических потребностей в направлении концепции перепрофилирования. Таким образом, согласно выбранной концепции исследования, нам предстоит определить наиболее существенные отличия в содержании и продолжительности основных этапов традиционного процесса разработки ЛП и при реализации стратегий перепрофилирования.

Интеграция научных сведений в исследуемой области позволила нам представить концептуально возможную трансформацию содержания процесса разработки ЛП, что дало возможность сформулировать гипотезу исследования и в дальнейшем положено в основу ее подтверждения.

Построение гипотезы исследования

Научная гипотеза исследования базируется на том, что траектория разработки ЛС лежит между поиском новых и перепрофилированием уже представленных на рынке ЛП, поэтому принципы перепрофилирования должны логически вытекать из тех, которые широко известны и применяются для разработки новых химических соединений.

Была построена гипотеза исследования, которая заключается в том, что отдельные свойства ЛС могут быть выявлены в той или иной степени на любой стадии клинических исследований, в том числе в период пострегистрационной фазы при утверждении другого показания ЛП, обеспечивающего некоторую меру раннего снижения риска с точки зрения, как стоимости, так и времени, что характеризует перспективность концепции перепрофилирования, способствуя лекарственному покрытию современных потребностей медицины, и вызывает необходимость разработки методического инструментария для оценки

компаниями своих потенциальных возможностей рационального использования имеющихся ресурсов для поиска новых медицинских показаний ЛП. Концептуальный дизайн построения гипотезы исследования представлен на рисунке 11.

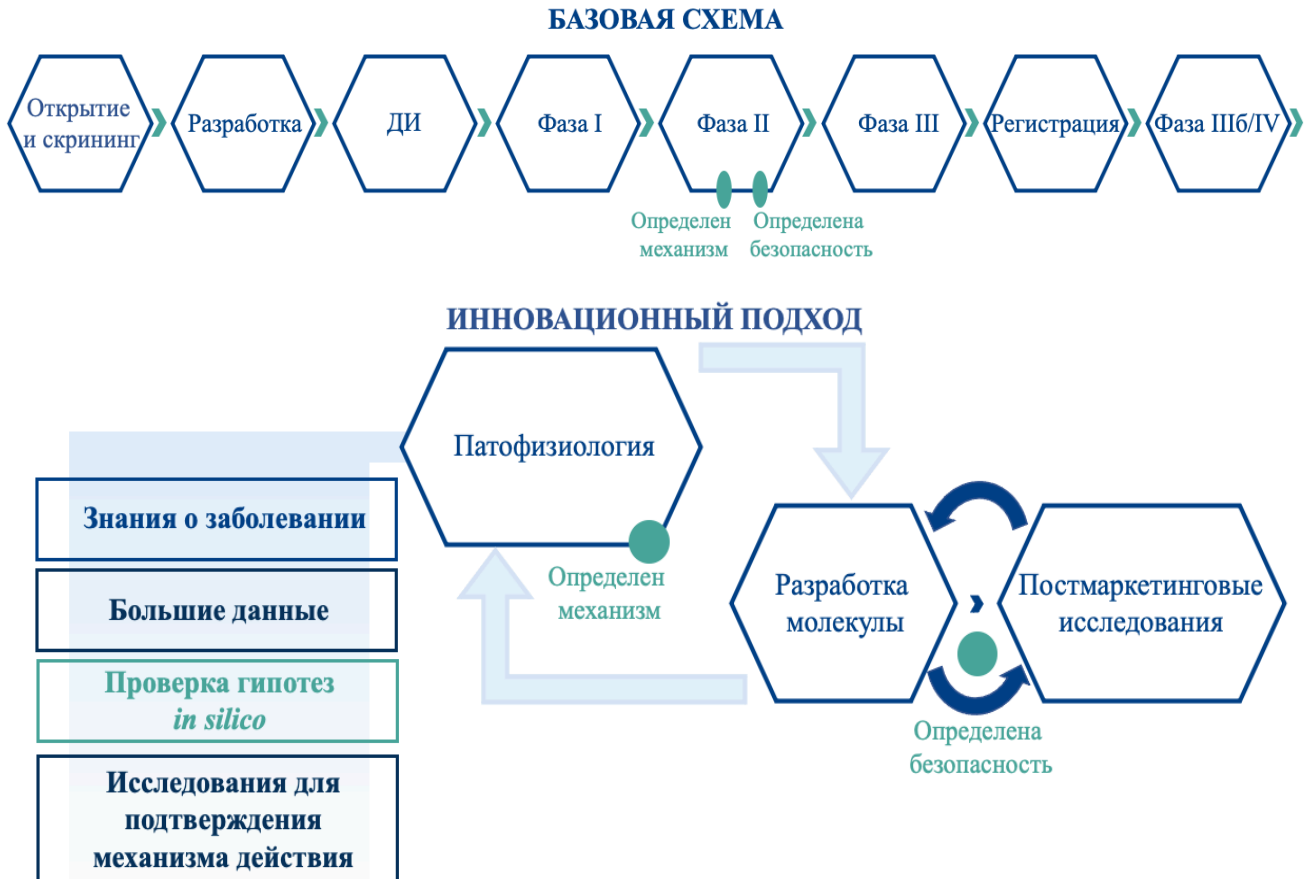


Рисунок 11 – Концептуальный дизайн построения гипотезы исследования

Для подтверждения данной гипотезы требуется провести структурно-функциональный анализ процесса разработки ЛП в разрезе его основных этапов и обнаружить те стадии, процедуры и элементы, которые можно сократить благодаря имеющимся сведениям. Оценка результативности постмаркетинговых исследований в области перепрофилирования должна носить комплексный характер и проводиться с учетом ценности для потребителей, социальной ответственности и медико-экономической эффективности [111].

2.3 Формирование методического и понятийного аппарата

Методология исследования базируется на принципах системно-функционально-структурного анализа и концептуального моделирования. В качестве информационно-экспериментальной основы исследования были использованы данные государственной и ведомственной статистики, международных аналитических агентств, годовые отчеты фармацевтических компаний, исследования ученых, полученные данные собственных исследований, а также общедоступная информация на официальных сайтах международных медицинских и фармацевтических организаций и др.

Для последовательного решения целевых задач нами был осуществлен отбор *научных методов*, позволивших обеспечить достоверность полученных результатов: контент-анализ, ретроспективный, системный подход, процессный подход, социологический, расчетно-аналитический, экономико-статистический, экспертных оценок, логический, графический, моделирования.

В соответствии с построенной программой исследования решение целевых задач на каждом из этапов осуществлялось с релевантным применением научных методов. С использованием методов ретроспективного и контент-анализа был выполнен критический обзор научных источников об эволюции фармацевтического рынка, выявлены перспективные тенденции его развития по обеспечению лекарственного покрытия современных потребностей медицины и актуальность концепции перепрофилирования. Выбор процессного подхода был обусловлен необходимостью выполнения анализа процесса разработки ЛП и результатов клинических исследований, дифференцированного по выделенным этапам, стадиям и фазам. Возможности системно-структурного анализа определили его выбор для определения структуры фармакотерапевтической направленности исследований в области новых ЛС, расчетно-аналитического метода – для осуществления структуризации по ряду критериев затрат на разработку ЛП. Экономико-статистические методы были отобраны для расчета изменения темпов роста/снижения средних затрат на разработку ЛП в динамике и

установления сложившейся за последнее десятилетие тенденции. Структурированный логический анализ – для выделения основных факторов, влияющих на увеличение расходов на R&D и результативность стратегий перепрофилирования. С целью характеристики сложившейся на российском рынке ЛС ситуации по использованию фармацевтическими компаниями стратегий перепрофилирования было проведено анкетирование работающих в них специалистов. Для обеспечения достоверности результатов комплексной оценки потенциала компаний с учетом количественного и качественного профиля показателей был выбран метод экспертных оценок. Для наглядного представления полученных результатов - графический метод.

Одним из эффективных методов исследования, позволяющих принимать объективные решения в ситуациях, достаточно сложных для простой причинно-следственной оценки альтернатив, и реализовать их системно, с учетом взаимодействия и взаимообусловленного влияния, является моделирование. Этот метод был использован на основании того, что в условиях ограниченных финансовых ресурсов производителям необходимо определить реальную возможность осуществления перепрофилирования и спрогнозировать эффективность данного процесса, то есть оценить степень рациональности разработки стратегии. Так как влияющие на результат факторы имеют различную степень значимости, процесс разработки стратегии может либо привести к успешному перепрофилированию с хорошей окупаемостью инвестиций, либо может стать для компании проигрышным проектом.

По определению Р. Шеннона, «модель – это представление объекта, системы или идеи в некоторой форме, отличной от самой целостности» [81].

Следуя теории моделирования, были определены и затем реализованы основные этапы построения модели: 1) постановка задачи; 2) формирование блоков (компонентов и элементов); 3) проверка модели на достоверность; 4) реализация модели.

Содержание каждого из перечисленных выше четырех этапов построения модели оценки потенциала фармацевтической компании в области

перепрофилирования формировалось на основе промежуточных результатов диссертационного исследования.

Первый этап - постановка задачи

При постановке задачи мы исходили из того, что инициатива по перепрофилированию направлена на повторное использование используемого в медицинской практике ЛП в новом показании, по сути, на продление его жизненного цикла. Для этого необходимо, прежде всего, иметь ЛП и целевой рынок, далее ЛП должен получить одобрение регуляторных органов, чтобы выйти на новый рынок как перепрофилированный препарат, и установить рациональную цену. С этих позиций, **задача** сформулирована следующим образом: «Определить реальную возможность производителя в успешной разработке и реализации стратегии перепрофилирования».

Второй этап - формирование блоков (компонентов и элементов)

Содержание **второго этапа** заключается в **формировании иерархии параметров оценки**. Наша позиция заключалась в том, что отбор ключевых параметров оценки потенциала и обоснование показателей, детализирующих ключевые параметры (целевых индикаторов), следует проводить, исходя из возможности учета не только количественных, но и качественных характеристик структурных элементов потенциала, дополненных данными опроса ведущих специалистов фармацевтических компаний.

Превентивно была определена исходная позиция: определение требований к параметрам оценки и их ориентация на практическое использование. Опираясь на научные основы формирования системы показателей оценки, мы осуществили отбор наиболее значимых для исследуемого процесса требований:

- валидность - соответствие показателя конкретным целям его использования;
- размерность - недопустимость механического соединения в одном показателе факторов различной размерности, например, натуральных, экономических, социальных;
- измеримость - возможность количественной оценки;
- фактологичность - каждый показатель должен иметь фактологическую

основу;

- допустимая простота - чем проще показатель по конструкции, расчетам, условиям использования, структуре информации, тем эффективней им оперировать, вместе с тем, учитывались пределы упрощения, за которыми теряются назначение и валидность показателя [165];
- функциональная определенность, которая заключается в конкретизации роли и собственной функции показателя (агрегация информации, средство анализа, рычаг воздействия при мотивировании, контроль, регулирование и др.);
- системность - «увязка» различных показателей, обеспечение их совместимости, соответствия цели, исключение дублирования и неоправданного пересечения показателей.

Кроме выше перечисленных требований, существенное значение имела практическая направленность системы оценочных параметров.

Формирование системы параметров для поэтапной оценки потенциала возможностей перепрофилирования ЛП осуществлено с позиции системного подхода, основанного на интеграции результатов проведенных ранее в исследуемой области научных работ и промежуточных результатов собственного исследования. В качестве исходных были использованы 3 модели: модель маркетинга 4P [53], модель концепции нового ЛП и схема-алгоритм приобретения новыми ЛП потребительских характеристик [80].

В итоге интеграции и проведенного сопоставления всех собранных данных было установлено достаточное сходство их содержания в пределах следующих групп показателей: медицинские, маркетинговые (рыночные), регуляторные, научно-информационные, финансово-экономические, коммуникационные, временные, технологические, производственные/промышленные, юридические/правовые, стратегические, другие.

Так, для выбора *медицинских и маркетинговых (рыночных)* показателей определяющими явились следующие факторы:

- область использования – медицинские показания;

- потенциал расширения – новые показания;
- подтверждение полезности (имеет подтвержденное практикой применение или не имеет подтвержденного практикой применения);
- занимаемая доля рынка и относительный потенциал развития (ЛП по новым показаниям получит более высокую долю рынка или меньшую в сравнении со сложившейся долей);
- конкуренция (в области применения ЛП: небольшая, отсутствует или высокая);
- прогнозируемый спрос (в настоящее время спрос на препараты с выявленным новым действием: удовлетворяется, не удовлетворяется, невелик, не ощущается).

Для выбора *регуляторных* показателей определяющими явились факторы, выявленные в процессе анализа процесса регистрации и анализа жизненного цикла ЛП:

- эффективное использование потенциала ЛП в течение его жизненного цикла;
- создание ценности ЛП для компании, позволяющей извлечь максимальную выгоду до появления дженериков;
- регламентация отпуска;
- продление патентов.

Для выбора *научно-информационных* показателей определяющими явились факторы, выявленные в процессе анализа состояния и развития R&D исследований:

- имеющиеся научные данные об эффективности ЛП по конкретному показанию;
- изученность механизма действия ЛП;
- полнота научных данных о рецепторе;
- достаточность имеющихся научных данных по профилю заболевания;
- возможность использования искусственного интеллекта.

Для выбора *финансово-экономических* показателей определяющими явились факторы, выявленные в процессе анализа стоимости разработки ЛП в

разрезе основных стадий и деятельности фармацевтической компании в качестве коммерческого бизнес- предприятия:

- сокращение затрат на отдельных стадиях разработки;
- экономическая выгода как основная цель компании;
- ожидаемая прибыль проекта;
- срок окупаемости проекта;
- возможность государственного финансирования;
- производственные издержки;
- сроки реализации проектов.

Для выбора временных показателей определяющими явились факторы, выявленные в процессе анализа затрат в процессе разработки ЛП и имеющих место коммуникаций :

- сокращение временных затрат при входе в новый сегмент рынка при доказанной безопасности ЛП;
- высокая роль врача в проведении клинических исследований, объеме и скорости распространения информации о ЛП среди специалистов;
- удлинение времени лонча при необходимом усовершенствовании продукта.

Особое внимание уделено нами факторам, которые определяют взаимодействие физических лиц, юридических структур и общественных организаций. Это в том числе отношения с клиницистами и учеными, пациентами, регуляторными органами, плательщиками и бизнес партнерами.

Активная коммуникация пациентских союзов с регулирующими органами, медицинскими организациями облегчает процесс перепрофилирования. На их основе сформированы параметры, оценивающие:

- внешнее межпрофильное взаимодействие (коллаборации);
- активность пациентских объединений.

На третьем этапе (проверка модели на достоверность). К основным аспектам проверки модели на достоверность относятся следующие:
1) определение степени соответствия модели реальному объекту (чем полнее модель отражает реальный объект, тем выше ее потенциал в принятии

эффективного управленческого решения); 2) установление степени полноты решения проблемы. Для выполнения предъявляемых требований был использован метод экспертных оценок, включая выполнение следующих процедур:

- определение числа экспертов и составление списка экспертов, обладающих необходимой квалификацией;
- сбор и обработка сведений об эксперте, характеризующих его компетентность: специализацию, квалификацию, опыт в соответствующей области;
- обработка и интерпретация результатов экспертной оценки значимости каждого параметра.

Выбор экспертов для оценки степени значимости каждого параметра из сформированного состава показателей рациональности стратегий перепрофилирования лекарственных препаратов был произведен на основании расчета их числа (Н) по формуле (1) [40]:

$$H = 0,5 \times (3/j + 5), \quad (1)$$

где: ж – возможная ошибка результатов экспертизы ($0 < ж < 1$).

При выборе нами ошибки результатов, равной 0,1, минимально необходимое число экспертов будет равно:

$$H = 0,5 \times (3 / 0,1 + 5) = 18 \text{ экспертов.}$$

Данная формула отвечает требованию определения числа экспертов для большого числа оцениваемых параметров: при малом их числе проявляется излишнее влияние оценки каждого эксперта, а при большом - трудно добиться согласованности мнения всех экспертов.

Экспертная оценка значимости параметров по предложенной оценочной таблице (Приложение А) подразумевает диапазон шкалы оценки от 1 до 8 баллов. Для самооценки компетентности эксперта рекомендована общепринятая 5-балльная система.

Значение усредненной оценки определяется с учетом самооценки экспертов по формуле (5) [2]:

$$P_j = \frac{\sum_{i=1}^m (P_{ji} * Z_{ij})}{\sum_{i=1}^m Z_{ij}}, \quad (5)$$

где: j – номер оцениваемого параметра, i – номер эксперта, P_{ji} – оценка параметра j i -м экспертом, Z_{ij} – самооценка i -го эксперта по j -му параметру, m – число оцениваемых параметров.

С учетом многоаспектности исходной информации с целью обеспечения достоверности оценки к определению значимости оцениваемых параметров необходимо было привлечь специалистов фармацевтических компаний из различных отделов, которые достаточно компетентны в вопросах перепрофилирования.

Для оценки меры согласованности мнений экспертов была использована формула (2) расчета коэффициента конкордации с учетом одинаковых рангов:

$$W = \frac{12 \cdot \sum_{i=1}^n D_i^2}{m^2(n^3 - n) - m \sum_{j=1}^m T_j} \quad (2),$$

$$T_j = \sum_{k=1}^l (t_k^3 - t_k)$$

где: W – коэффициент конкордации, 12 – постоянная величина в формуле расчета коэффициента конкордации, n – число показателей, m – числа респондентов, t_k – число одинаковых значений в k -й группе, l – число групп с одинаковыми значениями в ранговой последовательности j -го эксперта [82].

$$D_i = d_i - \bar{d}$$

где: D_i – отклонение суммы рангов i -го объекта d_i от средней суммы рангов всех объектов, d_i – отклонение суммы рангов i -го объекта, \bar{d} – средняя сумма рангов всех объектов, R – ранги [82].

$$\bar{d} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n d_i$$

$$d_i = \sum_{j=1}^m R_{ij}$$

Коэффициент конкордации может изменяться в диапазоне $0 \leq W \leq 1$.

При наличии относительно большого количества объектов $n \geq 7$ для оценки значимости коэффициента конкордации Кендалла, не предполагая определенного закона распределения в данных, проверка гипотезы проводится с помощью критерия согласия Пирсона «Хи-квадрат» (формула 3).

Расчетное значение:

$$\chi^2 = m(n-1) \cdot W \quad (3),$$

сравнивается с критическим (табличным) $\chi^2 (n-1)$, определенным для числа степеней свободы $df = n - 1$ и соответствующего заданного уровня значимости α . Коэффициент конкордации Кендалла будет считаться значимым и не случайным, если расчетное значение выполняет условие: $\chi^2 > \chi^2 (n-1)$ [82].

Расчет табличного значения «Хи-квадрат» целесообразно выполнить в программе Microsoft Excel, используя стандартные функции «=ХИ2.ОБР» или «=ХИ2.ОБР.ПХ» [4].

Расчет парной корреляции по методу Спирмена рассчитывается по формуле (4):

$$r = \frac{6 \sum d^2}{n(n^2-1)} \quad (4),$$

где: d^2 – квадрат разностей рангов, n – число парных наблюдений.

Принимая во внимание значительное число оцениваемых параметров и количество экспертов для расчета целесообразно использовать программу IBM SPSS Statistics. Таблица полученных результатов представлена в приложении Б.

Положительное значение имеют 82% коэффициентов парной корреляции Спирмена, из которых 42,4% имеют высокую степень значимости. Внутри выборки экспертов имеются группы с высокой корреляцией.

После проверки на достоверность модель готова к *четвертому этапу (реализации)*. Для удобства ее использования производителями потребовалось составить алгоритм перехода с одной ступени модели на последующие.

С этих позиций нами была разработана и реализована модель оценки потенциала фармацевтической компании в перепрофилировании.

Терминологический анализ и формирование понятийного аппарата

Анализ используемых терминов в области исследований по выявлению новых показаний для зарегистрированных ЛП был выполнен с целью приведения их к однозначному пониманию (толкованию).

Наиболее часто под перепрофилированием понимают определение новых терапевтических показаний для известных лекарственных препаратов. Такие препараты могут быть либо одобрены, либо быть в обороте на рынке, применяться ежедневно в клинических условиях, либо они могут быть препаратами, которые были «отложены», а именно молекулами, которые не были успешными в клинических исследованиях или проекты которые были прекращены по различным причинам. Отдельные авторы дают краткое определение перепрофилирования ЛП как возобновление неудачных ЛС и расширение успешных.

Под репозиционированием понимается инновационная инициатива, используемая фармацевтической промышленностью для продления срока службы продуктов и увеличения возврата более ранних инвестиций [36].

Репозиционирование ЛП – «экзаптация» в фармацевтической промышленности. Экзаптация – это инновации, которые изначально были разработаны для другой цели, чем те, которые используются сегодня [11].

Полифармакология – это разработка или использование фармацевтических агентов, которые действуют на несколько мишеней или путей заболевания [154].

Национальный институт здравоохранения США трактует перепрофилирование ЛП следующим образом: «исследование лекарственных препаратов, одобренных для лечения одних заболеваний, на эффективность и безопасность при лечении других заболеваний» [104].

Таким образом, перепрофилирование (также известное как репозиционирование, расширение или смена показаний) включает установление новых показаний для медицинского применения для уже известных ЛП, включая одобренные, снятые с производства, отложенные и экспериментальные ЛС. С этих позиций наиболее полным и правильным, на наш

взгляд, является следующее определение: *перепрофилирование* - это обнаружение новых показаний для одобренных или неодобренных ЛС, осуществляемое в процессе разработки ЛП для того, чтобы отрегулировать или расширить варианты применения активной молекулы.

В итоге анализа содержания вышеприведенных понятий мы пришли к заключению, что наиболее часто используемыми и взаимозаменяемыми являются термины – репозиционирование и перепрофилирование. Исходя из этого, данные термины были использованы в качестве базовых в проводимом нами исследовании.

Для выполнения фрагмента диссертационной работы по формированию научно-методических основ комплексной оценки потенциала производителя нами была осуществлена формализация ряда используемых понятий. С этой целью потребовалось четко определить, что входит в понятие «потенциал». Ретроспективный терминологический анализ позволил выбрать наиболее приемлемое с точки зрения объекта и предмета нашего исследования следующее научное определение: потенциал в общем понимании рассматривается как совокупность источников, возможностей, средств и запасов, которые могут быть приведены в действие, использованы для достижения определенной цели [35].

С позиции такого целевого подхода, можно определить *потенциал фармацевтической компании* как способность обеспечивать достижение стратегических целей в исследуемой области при имеющемся количестве, качестве, структуре различного вида ресурсов, наличии их источников и эффективной мобилизации возможностей.

В результате синтеза научных знаний, исходя из цели фармацевтической компании по разработке рациональной стратегии перепрофилирования и результатов структурно-функционального анализа процесса выявления новых клинических данных ЛП, ее потенциал является сложной, многогранной, многоуровневой категорией, в связи с чем, оценка его использования и развития должна быть комплексной.

Применив логико-семантический подход к выполнению процедуры обоснования терминов и понятий, мы четко обозначили, что *под комплексной*

оценкой потенциала компании по выявлению новых клинических данных ЛП следует понимать логически организованное научное исследование, сущность которого заключается в формировании концептуального базиса разработки стратегий перепрофилирования, выборе методов, обосновании принципов, сути и последовательности выполняемых процедур, которые в свою очередь должны обеспечить получение объективной, достоверной, систематизированной, научно-обоснованной информации о состоянии исследуемого процесса и дать возможность его практической реализации.

С целью формирования научно-методических основ комплексной оценки потенциала компании по выявлению новых клинических данных ЛП были выделены два уровня исследования: теоретический и эмпирический (рисунок 12).



Рисунок 12 – Уровни исследования при разработке научно-методических основ комплексной оценки потенциала компании

Перечисленные общенаучные методы (анализ и синтез, индукция и дедукция) были использованы для конкретизации общего представления о процессе разработки, стратегии перепрофилирования; (аналогия и моделирование) - для переноса информации об одних, реально существующих объектах, на другие, прогнозируемые объекты, что позволило сформировать гносеологическую основу моделирования.

Теоретический уровень основан на установлении причинно-следственных

связей, позволяющих рационально выбирать комбинации лекарств-мишеней и, следовательно, перепрофилированные комбинации ЛП, что обуславливает структуру концептуального базиса разработки стратегий перепрофилирования.

Эмпирический уровень включает сбор, группировку информации, эксперимент (экспертная оценка и построение модели, интерпретация результатов).

В качестве методической основы определения субъектов и направлений интеграции стратегических позиций заинтересованных в результативности перепрофилирования участников нами использована в качестве базисной модель анализа пяти конкурентных сил по Майклу Портеру. Данный выбор обусловлен тем, что эта модель рекомендуется для оценки стратегической позиции, сложившейся на рыночном пространстве, и в ней уделяется повышенное внимание к «внешним силам», что позволяет увязать интересы довольно широкого состава участников. А в оценке результатов постмаркетинговых исследований в области перепрофилирования ЛП задействованы интересы целого ряда участников. Наряду с производителями, заинтересованными сторонами являются ученые как исследователи и разработчики ЛП, органы государственного управления и регулирования, врачи как промежуточные потребители, пациенты как конечные потребители. Поэтому при адаптации модели Портера ее классические компоненты: новые участники, субституты, покупатели, поставщики, нынешние конкуренты - были интерпретированы нами следующим образом.

1. Фармацевтические компании, как бизнес-субъекты, подвержены конкурентной угрозе в силу роста числа маркетинговых технологий и разнообразия используемых соперниками стратегий.

2. Субституты отражают степень возможности замены имеющихся ЛП на новые альтернативы выбора.

3. Рыночная власть потребителей характеризует, в какой степени ситуация в данном сегменте рынка и ценовые параметры определяют спрос на ЛП и потребительское поведение.

4. Рыночная власть поставщиков зависит как от разработчиков ЛП, так и наличия субститутов: она возрастает при отсутствии аналогов и заменителей ЛП, при этом у потребителей становится мало возможностей для выбора.

5. Регулирующая сила оказывает сильное влияние, так как деятельность в фармацевтической отрасли регулируется государственными органами.

2.4 Принципы доказательства выдвинутой гипотезы

Для доказательства выдвинутой гипотезы необходима реализация комплекса исследовательских процедур во времени и в пространстве, что первоначально требует диагностики, т.е. определения состояния исследуемого процесса и обнаружения тех элементов, которые можно модернизировать благодаря современным технологиям. В качестве объекта диагностики в данном исследовании мы рассматривали поэтапный процесс разработки новых лекарственных препаратов, включающий клинические исследования, структурно-функциональный анализ которого явился исходным пунктом для определения значимости каждого этапа, и с учетом темы диссертационной работы, особенно, фазы постмаркетинговых исследований. Результатом диагностики мы планировали определение потенциала, содержащего возможности рационального использования ресурсов и определяющего стратегии развития на перспективу. Исходя из запланированного результата, был сформирован перечень основных научных принципов, обеспечивающих аутентичность (основанность на первоисточниках) и объективность анализа и оценки состояния исследуемого процесса (таблица 6).

Таблица 6 – Научные принципы объективного анализа

№	Название принципа	Содержание
1	Принцип системности	Обеспечивает поиск и определение связей, целостности, сопоставление свойств, нахождение границ внутренней и внешней среды, что позволяет концентрировать исследование на главном

Продолжение Таблицы 6

2	Принцип последовательности	Предусматривает проведение исследования по определенному, заранее разработанному алгоритму
3	Принцип целевой многоаспектности	Интегрирует разветвленность цели исследования и обеспечивает необходимую последовательность вариантов ее достижения
4	Принцип гибкой экономии ресурсов	Направлен на поиск ресурсосберегающих способов
5	Принцип качественной и количественной определенности исследования	Нацеливает на то, что, по возможности, исследование надо проводить, используя количественные измерители параметров, но при этом не терять качество изучаемого процесса, т. е. совокупность тех свойств, которые определяют его суть и особенности, что позволяет установить причинно-следственные связи и принимать обоснованное решение
6	Принцип фактологического обеспечения исследования	Заключается в том, что исследование необходимо строить на фактическом материале, используя для этого разнообразные источники информации

С целью подтверждения выдвинутой нами гипотезы, следуя выше перечисленным принципам ее реализации, потребовалось провести структурно-функциональный анализ процесса фармацевтической разработки, определить содержание и значимость каждого его этапа для реализации концепции репрофилирования.

Заключение по главе 2

На основе системно-аналитической структуризации информационных данных, а также выявленных научных перспектив в исследуемой области сформированы основы концептуального подхода к поэтапной реализации цели исследования, разработана структурно-логическая схема исследования и предложен соответствующий методический и понятийный аппарат. Для решения целевых задач применительно к объекту и предмету диссертационного исследования была выбрана комбинированная стратегия, совмещающая в себе основные черты шести проанализированных научных стратегий, получившая

рабочее название «стратегия целенаправленного систематизированного алгоритмического поиска». Сформулирована научная гипотеза исследования и представлены принципы ее реализации.

Выстроена методология исследования, включающая обоснование выбора научных методов, релевантных решаемым задачам; методического инструментария и способов обеспечения достоверности промежуточных и конечного результатов исследования. С целью формирования научно-методических основ комплексной оценки потенциала фармацевтической компании по выявлению новых клинических данных ЛП были выделены два уровня исследования: теоретический и эмпирический. Обоснован выбор в качестве методической основы определения субъектов и направлений интеграции их стратегических позиций в вопросах повышения результативности постмаркетинговых исследований модель анализа пяти конкурентных сил по Майклу Портеру, и с целью ее адаптации к объекту и предмету исследования дана интерпретация выделенных заинтересованных сторон.

Обосновано, что для подтверждения выдвинутой гипотезы, следуя отобранным принципам ее реализации, необходимо провести структурно-функциональный анализ процесса разработки ЛП, включая клинические исследования, и определить содержание и значимость каждого этапа для реализации концепции перепрофилирования.

ГЛАВА 3. СИСТЕМНО-АНАЛИТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПЕРСПЕКТИВ ВЫЯВЛЕНИЯ НОВЫХ ПОКАЗАНИЙ К ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

3.1 Системно-структурированный анализ содержания научно-исследовательских подходов к изысканию новых лекарственных препаратов

Как было отражено в главе 1, разработка и внедрение новых медицинских технологий, интенсивное развитие персонализированной медицины в современных условиях вызывают необходимость выведения на фармацевтический рынок инновационных ЛП с доказанной безопасностью и эффективностью, в то время как их разработка является сложным, трудоемким, высоко затратным и длительным процессом.

В 2021 году в мировом масштабе разработки инновационных лекарственных препаратов осуществляют около 5100 активных R&D центров на базе фармацевтических компаний [164]. В структуре всех изобретенных активных веществ превалирующую долю (2/3) занимают новые химические соединения, более 1/10 – вещества биологического происхождения, около 1/5 – генноинженерные.

Согласно статистическим данным, сфокусированность всех проводимых научных исследований в области разработки ЛП распределяется следующим образом: 70% направлены на синтез инновационной молекулы, 24% - на поиск новой лекарственной формы, совершенствование дозировки и т.д., а оставшиеся 6% - на изучение новых показаний для уже существующих ЛП [50].

Научные данные свидетельствуют о том, что в настоящее время производится значительно меньше новых молекул, чем это было 20 лет назад. Ретроспективный анализ свидетельствует о том, что научно-исследовательские подходы к изысканию инновационных лекарственных средств постоянно меняются. Для того, чтобы представить ситуационную характеристику

современного состояния данной научно-практической проблемы, обозначить назревшие сложности и предложить концептуальный подход к ее решению, был проведен критический анализ научных источников об эволюции процесса разработки ЛС, который позволил нам проследить в исторической последовательности используемые научно-методические подходы к изысканию инновационных ЛС [17, 24, 50].

Известно, что фундаментальная идея открытия нового ЛС реализуется, как правило, методом проб и ошибок. Начинается она с выбора интересующей болезни с точки зрения объема рынка или клинических потребностей. Затем экспериментально пытаются собрать большую коллекцию химических веществ, чтобы увидеть, можно ли получить какой-либо соответствующий эффект в отношении выбранного условия. Эта процедура называется скринингом [58]. Существует, в основном, два типа скрининга: основанный на мишени и фенотипический. Первый оптимизирует выбор химических веществ по способности связывать биологический объект (обычно белок), называемый мишенью, и это имеет отношение к изучаемому патологическому процессу. Чем более специфично химическое вещество взаимодействует с активным участком мишени, тем чище будет действие химического вещества. На практике сложно создать молекулу, которая будет взаимодействовать исключительно с одним белком. Большинство ЛС связываются с несколькими разными белками в организме и, следовательно, могут вызывать различные побочные эффекты. Эта характеристика хорошо известна и называется ненаправленным действием или полифармакологией. Основные методы поиска ЛС носят эволюционный характер [58]. Синтез новых веществ и их фармакологический скрининг, по данным российского ученого А.В. Погребняка, занимающегося исследованием новых свойств известных ЛС, до недавнего времени являлся основным методом поиска ЛП. Именно элементарный эмпирический скрининг был основным методом, применяемым для уже существующих или новых химических синтезированных соединений (рисунок 13) [58].



Рисунок 13 – Этапы современной разработки лекарственного препарата

Из общего числа известных химических соединений (более 60 млн.) только одна четвертая часть доступна для исследования, однако их фармакологический скрининг из-за высокой стоимости не может быть реализован практически, так как на него расходуется большая часть средств, затрачиваемых на создание нового оригинального ЛП.

В последние пятьдесят лет, благодаря возросшей доступности вычислительных ресурсов, большое развитие получает виртуальный скрининг, который в определенной степени может компенсировать высокие финансовые затраты и трудоемкость тотального фармакологического скрининга. Использование виртуального анализа позволяет снизить издержки уже на этапе предварительного скрининга, на котором отсеиваются более 98% веществ. Кроме того, компьютерный анализ может быть использован для выявления ранее не отмеченного фармакологического действия для уже применяемых ЛП [58]. Такой подход экономически выгодно отличается от общепринятого – «сначала синтез, потом исследование», поскольку для известных препаратов уже изучена фармакокинетика, фармакодинамика, токсичность, и изменение области их применения не требует широких исследований (рисунок 14). Это особенно актуально по отношению к некоторым заболеваниям, для лечения которых поиск новых ЛС требует больших усилий и финансовых затрат [32, 58].

Развитие современных информационных технологий несомненно вносит колоссальный вклад в создание инновационных ЛП. Вместе с тем, компьютерное моделирование не всегда гарантирует создание лекарственного вещества, так как требуется проведение доклинической оценки фармакологических свойств [29].



Рисунок 14 – Схема разработки лекарственного препарата с применением виртуальных моделей

Более рациональной и эффективной разработке способствует применение компьютерного моделирования с широким использованием достижений в области геномики, протеомики, молекулярной биологии, фармакологии и медицины, что проявляется в возможности направленного синтеза лекарственных средств с заданными фармакокинетическими и фармакодинамическими показателями [29].

В итоге, конечный продукт является результатом не только использования новейших информационных технологий, объединения знаний в области различных наук и их областей, но и рациональной организации проведения необходимых экспериментальных исследований. Передовые высокотехнологичные подходы предполагают использование HTS (High-Throughput Screening) метода, основная цель которого состоит в том, чтобы идентифицировать потенциальных кандидатов путем скрининга специализированных библиотек компонентов, которые действуют на рецептор желаемым образом. Такое быстрое сканирование биологических процессов, с помощью которых соединения с неподходящим или нулевым потенциалом могут быть быстро исключены из списка веществ для анализа, позволяет выявить потенциальные активные вещества и представить предложения по их оптимизации относительно исследуемой молекулы, но при этом процессы скрининга не способны оценить токсичность и биодоступность веществ. Таким образом, результаты анализов HTS обеспечивают отправную точку для

дальнейших шагов в процессе обнаружения лекарственных веществ и для понимания взаимодействия или роли конкретного биохимического процесса. На следующей стадии производится моделирование биологической активности при помощи специализированных программ типа Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR), результатом которого является создание высокоактивного вещества с минимально возможными его побочными действиями и финансовыми издержками разработчика при синтезе. Реализуется QSAR с использованием любого из следующих двух подходов: 1) прямого (создание соответствующего лиганда, подходящего под специфический рецептор) и 2) обратного (подбор рецептора под существующий природный лиганд). Научные принципы для реализации данных двух подходов основываются на различных технологиях, таких как ЯМР, молекулярная генетика, 3D моделирование активной молекулы при помощи систем, например, CAD (Computer Assisted Design). Также используется технология полного компьютерного моделирования химического синтеза, позволяющего изыскать не только менее экономически затратные алгоритмы, но и обходить международные патенты путем ретросинтеза. Примером такой программы может служить одна из новейших систем – Chematica, которая запрограммирована разработчиками для соблюдения порядка 50 000 правил синтеза. На основании реакций, опубликованных в химической литературе за последние 250 лет, и выводов команды химиков-органиков, каждое правило сообщает программе, какие превращения возможны из любой данной молекулы. Алгоритмы Chematica перемещаются по этой сети опций для генерации синтетических маршрутов к идентифицированным целям, определяя новые, эффективные и выборочные пути. В 2017 году, фармацевтическая компания Merck приобрела данную программу для усовершенствования своих бизнес-процессов. В итоге окончательный выбор процесса синтеза и конструирования потенциальных биологически активных веществ основывается на опыте, избирательности и интуиции исследователя [103, 115, 161].

По мнению многих экспертов, индустриализация инновационных технологий в биофармацевтике приведет к многочисленным трансформационным изменениям в

операционном функционировании отрасли, особенно в сфере R&D. Как было показано в главе 1, большую роль в оптимизации затрат на разработку играет трансформация процессов R&D с помощью ряда инновационных технологий. В их числе Искусственный интеллект, реальные данные, роботизированная и когнитивная автоматизация, социальные сети, мобильные устройства и телемедицина, которые имеют потенциал улучшить дизайн исследования и принятие решений, упростить набор врачей и пациентов, а также повысить эффективность и точность повторяющихся задач, вплоть до подачи информации в регуляторные органы. Современные технологии могут привести к динамичному и устойчивому прогрессированию фармацевтической индустрии, ориентированной на достижение высоких ценностей, которые имеют важное значение для будущего глобального здравоохранения. Более подробное изучение результатов использования возможностей Искусственного интеллекта глобальными биофармацевтическими компаниями показало, что представленные в его приложениях алгоритмы способны анализировать большие объемы данных из таких источников, как отчеты по доклиническим и клиническим исследованиям, медицинские записи, генетические профили. В рамках этих данных он может распознавать закономерности и тенденции, разрабатывать гипотезы гораздо быстрее, чем это сделали бы исследователи. Обладая обширным массивом информации о лекарственных веществах и результатах исследований, Искусственный интеллект быстро анализирует имеющуюся информацию и осуществляет помощь исследователям с поиском и новыми идеями [34, 84, 156, 182].

В связи с тем, что традиционно используемый метод скрининга большого количества соединений и молекул на выявление потенциальных кандидатов, является длительным и дорогостоящим процессом, Искусственный интеллект потенциально способен осуществить этот процесс быстрее и с меньшими затратами за счет классифицирования лекарственных веществ по категориям терапевтического применения с высокой степенью точности. Важно отметить, что даже неверные ответы, которые дает Искусственный интеллект, могут оказаться полезными, поскольку они могут идентифицировать вторичное использование

(свойства) лекарственного вещества, которые ученые не рассмотрели бы [1, 107, 141].

Отмеченные преимущества инновационных технологий направлены на оптимизацию затрат на разработку и способствуют активной трансформации процессов R&D в фармацевтическом секторе экономики страны.

По результатам проведенного системно-структурированного анализа содержания научно-исследовательских подходов к изысканию новых ЛП можно заключить, что к настоящему периоду сложилась стройная схема последовательности процесса разработки и исследования ЛП: процесс начинается с изыскания биологически активной молекулы, выдвижения гипотез и создания проекта исследования для определения терапевтического потенциала нового лекарственного препарата.

3.2 Структурный анализ процесса разработки новых лекарственных препаратов

3.2.1 Масштаб, сроки и характеристика этапов процесса

Следуя выбранной стратегии целенаправленного систематизированного алгоритмического поиска, нами была представлена в виде схемы последовательность этапов и процедур процесса разработки и вывода на рынок ЛП, отражающая широкий масштаб, большую длительность и объем исследований. Структурный анализ процесса разработки новых ЛП в качестве объекта диагностики был проведен в соответствии с отобранными нами принципами [18]. Опираясь на принципы системности, последовательности, качественной и количественной определенности и фактологического обеспечения, нами представлена общая схема поэтапного процесса разработки и выпуска ЛП (рисунок 15) [16].



Рисунок 15 – Общая схема процесса разработки и выпуска ЛП

Далее было проведено исследование с использованием метода процессного подхода и в соответствии с принципами фактологического обеспечения, качественной и количественной определенности, целевой многоаспектности, что позволило проанализировать результаты отдельных этапов данного процесса и отметить следующие их особенности. Принятие решения о том, готов ли препарат к клиническим исследованиям, и переход к обширной стадии доклинических исследований на животных, которые дают предварительную информацию об эффективности, токсичности, фармакокинетике и безопасности, возможны только после того, как синтезирован потенциальный кандидат на роль ЛС и установлены его структура и свойства. Широкие вариации дозы ЛС испытывают с использованием экспериментов *in vitro* и *in vivo*, также можно выполнить профиль *in silico* с использованием компьютерных моделей взаимодействий «лекарственное средство-мишень».

Одной из наиболее продолжительных, трудоемких и затратных фаз в процессе разработки ЛП является поиск перспективных соединений, который в среднем занимает от 3 до 6 лет, который во многом определяет дальнейшую судьбу конкретного ЛП. Довольно длительный период занимают и доклинические исследования, выполняя ответственную роль в принятии ответственного решения о переходе к клиническим исследованиям (рисунок 16) [142].



Рисунок 16 – Доклинические исследования оригинального ЛП

Клинические исследования ЛС требуют комплексного понимания основных фармакокинетических и фармакодинамических принципов воздействия, связывания мишени и проявления функциональной фармакологической активности. Вероятность успешного проведения клинических исследований подвержена градации по типу заболеваний [152].

3.2.2 Анализ структуры фармакотерапевтической направленности исследований в области новых лекарственных средств

Структуру фармакотерапевтической направленности исследований отражают следующие данные: 31% приходится на поиск препаратов в области онкологии, 14% – на создание новых ЛС для лечения различных инфекционных болезней, около 13% – на научные разработки в области терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Оставшаяся часть структуры представлена наиболее актуальными научными исследованиями по созданию новых препаратов противодиабетических, противовоспалительных, для лечения различных психических заболеваний и т.д. Обобщение собранных данных позволило нам построить диаграмму распределения проводимых в мире клинических

исследований ЛП в различных терапевтических группах в 2020 г. в разрезе их фаз, из которой видно, что существенную долю занимает онкология - 2/5 всех исследований (рисунок 17).

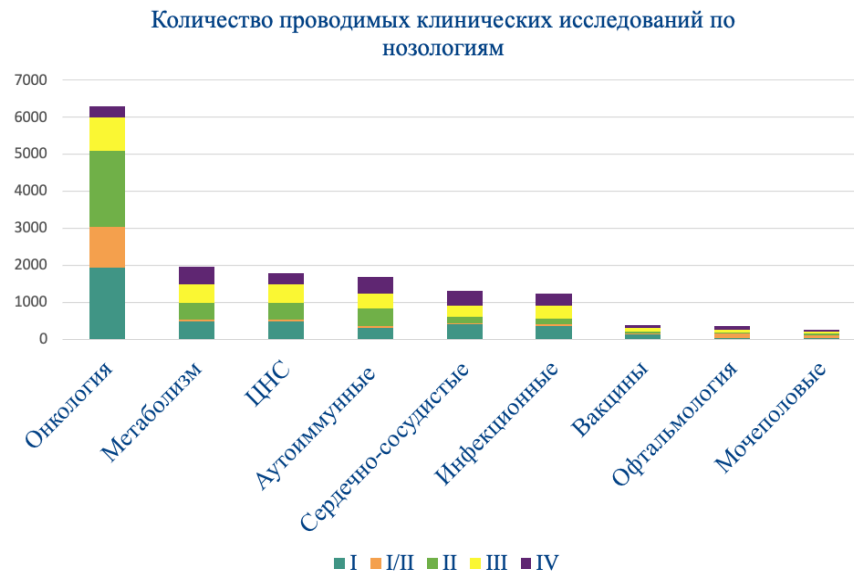


Рисунок 17 – Структура распределения клинических исследований ЛС по нозологиям в мировой практике в разрезе фаз, ед.

В настоящее время большинство ЛП находятся на I и II стадиях клинических исследований, поскольку на последующие этапы переходят не все изучаемые ЛС.

На каждом из выделенных этапов процесса может происходить «отсев» потенциальных ЛС по различным причинам. Список ЛП с неуспешным итогом исследований увеличивается со скоростью 150-200 соединений в год. Только один из каждых 5 000–10 000 потенциальных противоопухолевых препаратов получает одобрение регуляторных органов, и только 5% онкологических препаратов, участвующих в клинических исследованиях фазы I, в конечном итоге одобрены [101, 128].

На рисунке 18 представлена базовая схема последовательных фаз клинических исследований и государственной регистрации с указанием процентов доли фармацевтических веществ, способных перейти на последующий этап исследований.

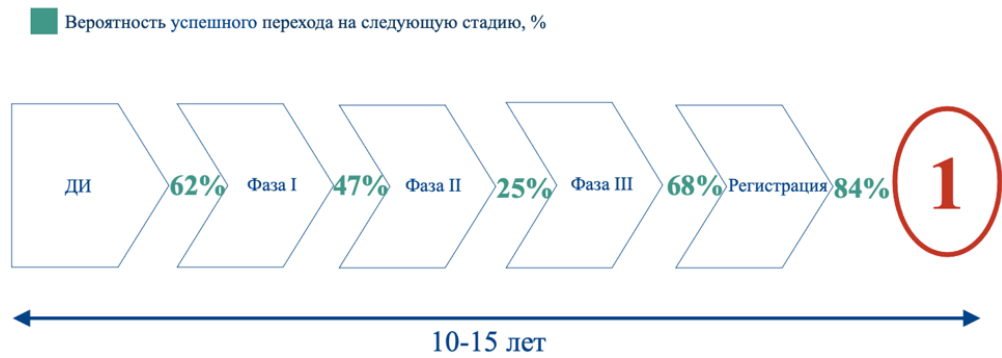


Рисунок 18 – Вероятность успеха в разработке ЛП

Следовательно, в процессе исследования нам потребуется выявить и проанализировать имеющиеся место причины отклонения кандидатов от прохождения последующих этапов.

3.3 Структурно-функциональный анализ фаз клинических исследований

В соответствии с действующей в РФ законодательно-правовой и нормативной основой в сфере обращения ЛС в настоящее время сложилась строгая схема последовательности исследования ЛП, разделенная на фазы. Контент-анализ документов и систематизация проанализированного материала положены в основу построения нами следующей блок-схемы (рисунок 19).



Рисунок 19 – Блок-схема взаимосвязи фаз клинических исследований ЛП

Как видно из представленной блок-схемы, динамика отсева кандидатов ЛПП снижается от фазы к фазе и составляет 70% после первой фазы, 33% после второй фазы и 25% после третьей фазы.

Ранние этапы разработки (предварительное подтверждение успешности концепции) определяют вероятность того, что новое или перепрофилированное соединение-кандидат продвинется в испытания фазы II и увеличат вероятность перехода к фазе III и окончательного успешного одобрения. Для воспроизведенных ЛПП, как правило, достаточно изучения общетоксических свойств в сравнении с зарегистрированным аналогом.

Причиной неудачи 50% соединений в фазе III клинических исследований является недоказанная эффективность. Соединения с новыми механизмами действия выходили из испытаний в два раза чаще, чем с установленным механизмом. Такие исследования показывают, что индустрия тратит большие суммы денег на разработку молекул, фармакологическое воздействие которых недостаточно подробно изучено.

Первые три фазы клинических исследований являются неотъемлемыми этапами в исследовании ЛПП для последующей государственной регистрации. После получения разрешения регуляторных органов на медицинское применение ЛПП наступает IV фаза клинических испытаний: проводятся так называемые постмаркетинговые, или пострегистрационные, исследования. Данная фаза включает все исследования, проведенные в строгом соответствии с показаниями и дозировкой, утвержденными при регистрации ЛПП и предназначенные для лучшего понимания полезности препарата для пациента и общества, а также для улучшения соотношения «затраты-выгода» [52, 56, 138].

3.3.1 Анализ причин отклонения препаратов-кандидатов в разрезе основных стадий процесса разработки

Фармацевтические компании отклоняют 150-200 препаратов в год, 50% из которых после фазы II из-за проблем с эффективностью. Отмечается, что

вероятность успешного прохождения фазы III клинических исследований и выпуска ЛП на рынок регуляторными органами за последние четыре года снизилась почти в два раза и составляет не более 12% (по данным предыдущего исследования 2014 года она составляла 21,5 %).

Нами была проведена структуризация причин отклонения препаратов-кандидатов в разрезе основных стадий процесса разработки (рисунок 20).

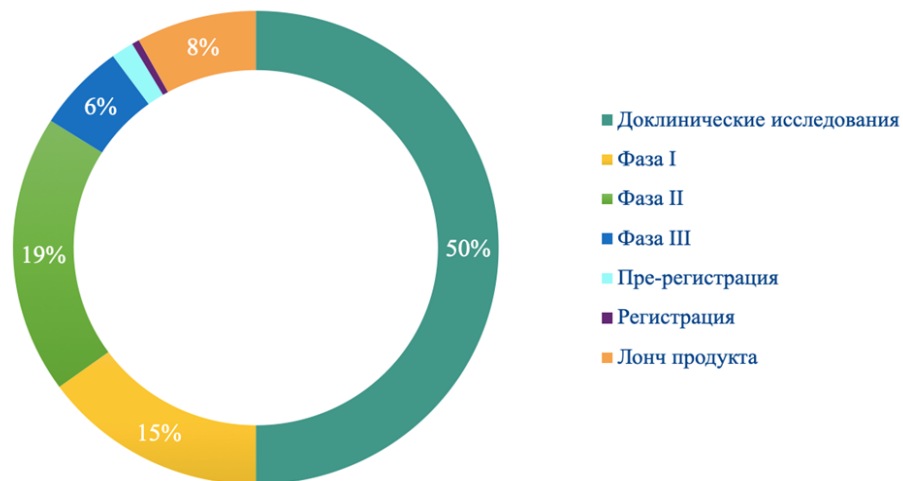


Рисунок 20 – Количественное соотношение случаев остановки разработки лекарственных средств на различных стадиях, в %

Как следует из диаграммы (рисунок 20), на стадии доклинических исследований при тестированиях примерно половина веществ-кандидатов в ЛС не проходят испытания вследствие низкой стабильности, тератогенности, высокой мутагенности и по многим другим причинам. По статистике, лекарство-кандидат не доходит до процесса регистрации в следующих случаях: токсичность (30%), недостаточная клиническая эффективность (27%), неприемлемый профиль безопасности (13%), предпочтение другим препаратам (9%), отсутствие дальнейших инвестиций (5%), другие причины (16%) [7, 9, 105, 126, 128].

Поскольку из-за критерия безопасности происходит остановка изучения 30% ЛС на этапе клинических исследований, перепрофилированные ЛП обладают значительным преимуществом в разработке и доисследованиях [69].

Проведенный более детальный анализ содержания, значимости и

результатов всех четырех фаз в разрезе темы исследования привел нас к необходимости научного обобщения и структуризации целей и результатов пострегистрационной фазы клинических исследований, в том числе по расширению фармакологического действия уже представленных на рынке ЛП.

3.3.2 Обоснование научно-практической значимости результативности IV фазы клинических исследований

В результате контент анализа инструктивных и методических документов, а также обобщения опубликованных результатов научных исследований ведущих специалистов по клиническим испытаниям, нами была интегрирована собранная научная информация и выявлены основные причины высокой значимости IV фазы клинических исследований [6, 43, 90]. Структуризация собранного материала в данном контексте позволила выделить *две основные причины*:

1) *Накопление научных знаний*: клинические данные о препарате часто являются неполными в конце III фазы исследования, в связи с небольшим количеством людей, принимавших участие в исследовании, тщательным отбором пациентов, слишком строгими по сравнению с обычной медицинской практикой протоколами, вероятностью довольно короткого периода и т.д. Информация, собранная во время фазы III, по определению, ограничена во времени и пространстве. Терапевтические показания и дозы, установленные для небольшой однородной популяции, будут экстраполированы в фазе IV на пациентов, независимо от их социального положения или патологического состояния. Фаза IV дает также возможность изучать лекарственные взаимодействия. Происходит усовершенствование схем дозирования, сроков лечения, изучение взаимодействия с пищей и другими ЛП, оценка эффективности в различных возрастных группах, сравнение эффективности с аналогами, сбор дополнительных данных, касающихся экономических показателей, изучение отдаленных эффектов (в первую очередь влияющих на снижение или повышение уровня смертности пациентов, получающих данный препарат) [6].

2) *Экономические цели*: содействие продвижению ЛП до потребителя, что обуславливает заинтересованность фармацевтической компании в получении максимально возможной маркетинговой информации о каждом этапе жизненного цикла препарата в среде продвижения медицинской продукции, а также выявление выгодных отличий от конкурентов и демонстрация преимуществ препарата [6].

Выявленные новые свойства ЛП требуют постоянного наблюдения и оценки его, начиная с первоначального маркетингового плана фармацевтической компании до конца его жизненного цикла. Очевидно, что наиболее полная информация о ЛП может быть собрана и проанализирована в среде его применения, в том числе в период пострегистрационной фазы, когда могут обнаружиться новые положительные качества препарата, которые далее потребуют дополнительных клинических исследований и возможно станут основанием для регистрации новых показаний уже зарегистрированного ЛП [6, 90].

Следовательно, полученные данные в рамках клинического исследования ЛП в период фазы IV могут привести к новым исследованиям, проводимым на фазах II и III, чтобы расширить показания, изменить дозировку и разработать новые лекарственные формы или комбинации. Изучаются новые (не зарегистрированные) показания для назначения ЛП, методы его применения и клинические эффекты при комбинации с другими ЛС. Следует заметить, что второе направление IV фазы рассматривается как испытание нового препарата на ранних фазах изучения [6].

На рисунке 21 показана связь между терминами, где стратегии перепрофилирования включают в себя все инициативы по повторному развитию продукта, а именно, маркетинговое репозиционирование, перепрофилирование и комбинации ЛС.



Рисунок 21 – Основные пути перепрофилирования ЛП

Соответственно, в зависимости от состава и длительности выполняемых операций и процедур в процессе разработки ЛП формируются финансовые затраты.

Обобщение результатов реализации IV фазы показало, что она открывает новую перспективу в оптимизации затрат на разработку ЛП: «Расширение фармакотерапевтического действия известных лекарственных средств через систематический анализ клинической практики». К примеру, препарат Налбуфин существует на рынке как анальгетик, а также доказана его перспективность в лечении опиатной зависимости, то есть, сейчас препарат в процессе создания нового, инновационного для лечения наркомании средства. Яркими примерами такой стратегии служат препараты Авастин, Гливек и т.д. [118, 147].

К новым рынкам сбыта может привести пере проверка так называемых «старых лекарств» на новых биомышенях. Известно, что в отдельных случаях не последнюю роль играет везение, как это было с препаратом «Виагра», когда на редкость удачные и согласованные действия ученых – разработчиков и клиницистов привели к расширению фармакологического действия невзрачного сердечно-сосудистого препарата, который со второй фазы клинических испытаний был возвращен на испытания на добровольцах в связи с необходимостью значительного повышения терапевтической дозы. Тем не менее,

современные исследователи придерживаются тактики реализации глубоко проработанной стратегии с использованием глобальных широкоформатных исследований и биоинформатики для определения связи препарат-заболевание с использованием специальных программ.

Так, в штате Огайо США, на базе Case Western Reserve University в 2017 г. была создана компьютерная программа DrugPredict, которая способна предсказать потенциальный эффект ЛП за счет сопоставления существующих данных об одобренных FDA препаратах, включая механизмы действия, клиническую эффективность и побочные эффекты, с характером конкретных заболеваний и информацией о возможных вариантах взаимодействия молекулы с белками человека при различных нозологиях. Согласно недавно опубликованным данным, ученые в лабораторных условиях с помощью программы DrugPredict успешно расшифровали полученные результаты о выявленной способности у широко используемого антипиретика Аспирин убивать клетки эпителиального рака яичников [106].

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

В процессе постмаркетинговых исследований реализуются также дополнительные цели, а именно:

- получение научных данных для поддержки маркетинговой стратегии продвижения препарата в области его позиционирования и перепозиционирования, содействия в лонче, оптимизации фармакотерапии и

т.д.;

- вовлечение в исследования лиц, принимающих решение, и лидеров общественного мнения;
- получение фармакоэкономических и эпидемиологических данных для обоснования включения ЛП в льготные перечни;
- получение данных для локальных публикаций и презентаций.

Суммируя вышесказанное, следует резюмировать, что после того, как ЛП становится доступным для потребителей, наступает IV фаза клинических исследований, называемых пострегистрационными, или постмаркетинговыми. Обычно они проводятся после начала реализации ЛП с целью получить более подробную информацию о его безопасности и эффективности [6]. В этой фазе, как правило, анализируются результаты его применения в различных группах пациентов и при различных факторах риска с выявлением ранее неизвестных и редко встречающихся побочных действий. Наряду с этим, у уже зарегистрированного ЛП имеет место выявление новых свойств и получение данных для регистрации его новых показаний, перспективы создания новой системы его доставки или изыскания и регистрации новой более рациональной лекарственной формы с учетом возраста пациента, что способствует персонализации фармацевтической помощи. Кроме того, анализ результатов регистрации ряда ЛП по новым показаниям дает основание считать, что это способствует сокращению длительности процесса разработки, так как определенные виды клинического исследования становятся необязательными и могут иметь переменную длительность. Также сокращаются сроки и затраты на маркетинговые исследования фармацевтической компании по данному продукту [122, 153, 158].

Таким образом, доказана актуальность и научно-практическая потребность в анализе и синтезе результатов четвертой фазы клинических исследований по выявлению новых данных об эффективности и безопасности ЛП, побочных эффектах, новых показаниях к применению, способах введения, новых комбинациях субстанций, а также о предпочтениях врачей и больных с целью

расширения сегмента потребителей.

Обобщение накопленного зарубежного и отечественного опыта позволило нам заключить, что снизить стоимость разработки позволяет тщательное составление и реализация фармацевтическими компаниями программ постмаркетинговых исследований, в ходе которых имеется возможность выявить дополнительные эффекты ЛП.

Основным преимуществом перепрофилированных ЛС является то, что во многих случаях они уже доказали свою достаточную безопасность в доклинических исследованиях и, по крайней мере, на ранних стадиях исследований на людях, что снижает вероятность их неудачи с точки зрения безопасности и эффективности. Что касается одобренных ЛС, то они успешно прошли клинические исследования и государственную регистрацию, и подвергаются постмаркетинговому наблюдению.

Если определена дозировка (т. е. доза для нового показания равна или ниже, чем для исходного показания), большая часть доклинических исследований, оценка безопасности и клинические исследования I фазы не требуются, так как только эффективность нового показания должна быть подтверждена на доклиническом и клиническом уровнях.

3.4 Аналитическая систематизация общепринятых в мировой практике ресурсосберегающих подходов к разработке лекарственных препаратов

В ходе выполнения данного фрагмента работы использованы данные государственной и ведомственной статистики, международных аналитических агентств, отчеты крупнейших фармацевтических компаний, опубликованные результаты исследований российских ученых, данные собственных исследований, а также информация, находящаяся в общедоступных электронных базах данных международных организаций (Всемирная организация здравоохранения, Всемирная медицинская организация, Международная фармацевтическая федерация) и др.

Исследование проведено на основе систематизированного критического обзора и анализа собранных данных и результатов собственных исследований с применением ряда научных методов: ретроспективного, контент-анализа, системного и процессного подходов, расчетно-аналитического, экономико-статистического, логического, графического, моделирования.

Как следует из изложенного в предыдущих главах материала, R&D инновационных ЛС – дорогостоящий и долгий процесс, что актуализирует изыскание ускоренных и эффективных методов фармацевтической разработки. В соответствии с программой исследования, целью данного фрагмента работы является выявление преимуществ и обоснование реальной перспективности для российской действительности общепринятого в мировой практике подхода к оптимизации затрат на фармацевтическую разработку. На основе проведенного структурного анализа процесса разработки новых ЛП обосновано, что стоимость разработки инновационного препарата определяет состав и продолжительность выполняемых процедур и операций в разрезе его основных этапов. Поэтому дальнейшее использование процессного подхода к исследованию было направлено на выявление резервов сокращения временных ресурсов фармацевтической разработки.

3.4.1 Анализ временных ресурсов в разрезе фаз клинических исследований

В качестве исходного материала мы составили краткое резюме по материалам научных исследований о длительности процесса разработки ЛП:

- от идеи создания до внедрения лекарственного препарата на рынок проходит от 5 до 15 лет;
- средняя длительность разработки новой молекулы (разработка, доклиническая фаза, последующие клинические исследования и получение одобрения регуляторными органами) составляет 11,8 лет;
- этап поиска инновационной активной молекулы длится от 3 до 6 лет и только 2-3% исследуемых молекул, согласно статистике, переходят на следующие

этапы процесса [85];

- последующий процесс R&D выявленного вещества может длиться до 10 лет (доклинические исследования, длительность которых составляет приблизительно 2 года, клинические исследования, включающие 4 фазы, три из которых продолжаются от 6 до 7 лет);
- после этого процесс регистрации и производства занимает до 2 лет.

На основе данного резюме построена обобщенная схема временных затрат и результатов основных фаз клинических исследований в их разрезе, которая представлена на рисунке 22.

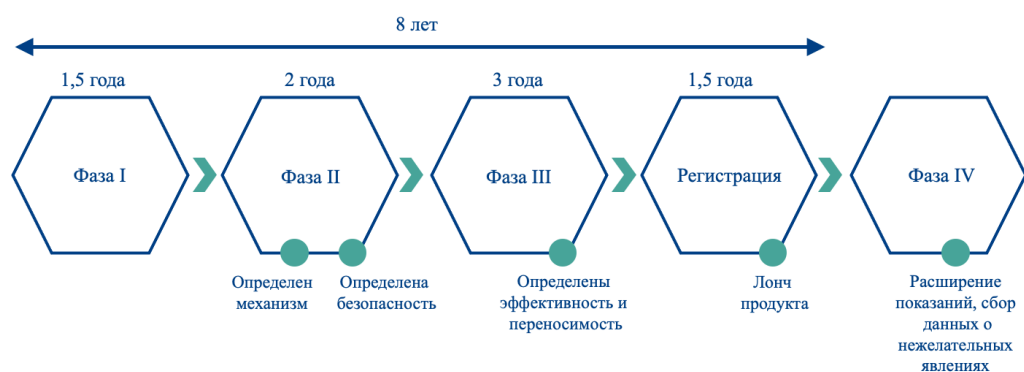


Рисунок 22 – Обобщенная схема последовательности средней продолжительности и результатов основных фаз исследований в процессе разработки ЛП

3.4.2 Структуризация и дифференциация затрат по этапам процесса разработки

В ходе собственных исследований нами был проведен структурированный по ряду критериев анализ затрат на разработку ЛП в динамике за последние десятилетия по данным отечественных и зарубежных научных источников.

При этом было выявлено, что стоимость разработки инновационного ЛП выступает как одна из наиболее варьируемых величин: от \$1 млрд. до \$11 млрд. К числу причин такого существенного расхождения значений относятся несогласованность экспертов при определении структуры затрат на разработку

нового препарата; использование различных баз данных, не соотносящихся между собой; различные особенности создания инновационного препарата в зависимости от типа заболевания. Отдельные специалисты считают, что крупным фармацевтическим компаниям не особо выгодно выкладывать в открытый доступ истинную информацию об их затратах на разработку, они стараются завысить этот прогноз, таким образом, оправдывая высокие цены на новые препараты [85]. Следовательно, приходится учитывать, что любые оценки стоимости разработки инновационного препарата, в лучшем случае могут быть только очень приблизительными [64].

С этих позиций для проведения необходимых расчетов относительных показателей за основу нами были взяты опубликованные в мае 2018 года Центром по изучению разработок лекарственных препаратов Тафтс (Tufts Center for the Study of Drug Development) результаты проведенного исследования, в рамках которого была оценена средняя стоимость R&D инновационных препаратов. Полученная сумма составляет 2,6 миллиарда долларов США и включает в себя 1,4 миллиарда прямых инвестиций и 1,2 миллиарда в виде ожидаемого денежного возврата инвесторами в процессе длительной разработки. А с учетом затрат на постмаркетинговые исследования эта сумма возрастает до 3 миллиардов долларов США и имеет ежегодный тренд роста [166].

Обобщенная обработка полученных данных в соответствии с проведенным структурным анализом процесса разработки ЛП позволила нам рассчитать долевую структуру поэтапного распределения затрат и в укрупненном виде представить в виде диаграммы (рисунок 23) [85].

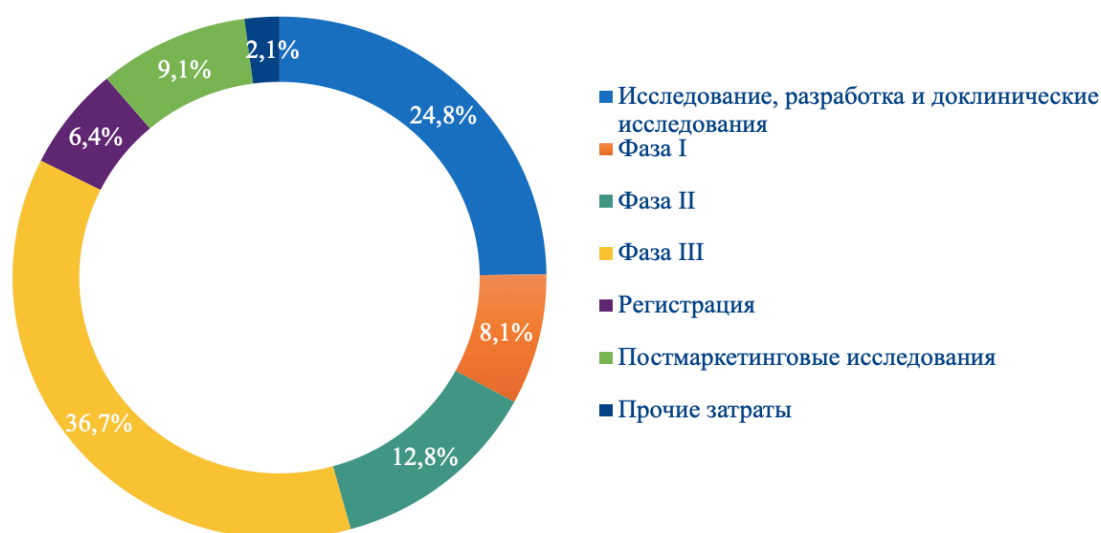


Рисунок 23 – Долевое соотношение затрат на процесс разработки и вывода на рынок лекарственных средств по этапам, %

Как видно на рисунке 23, почти две трети затрат ложатся на первые три фазы клинических исследований: 24,8% – на исследование, разработку и доклинические исследования; 57,6% – на проведение клинических исследований (57,6% распределяются среди трех этапов следующим образом: 8,1% на первый этап, 12,8% на второй этап и 36,7% на третий этап); 6,4% – на регистрацию; 2,1% - прочие затраты. Расходы на проведение постмаркетинговых исследований на последней фазе (9,1%) выделены отдельно. В таблице 7 представлены затраты в абсолютных и относительных величинах [85].

Таблица 7 – Структуризация и дифференциация затрат по этапам процесса разработки ЛП

№	Этап	Доля общей стоимости, %	Сумма, долл. США
1	Исследования, разработка и доклинические исследования	24,8	644 800 000
2	Фаза I	8,1	210 600 000
3	Фаза II	12,8	332 800 000
4	Фаза III	36,7	954 200 000
5	Регистрация	6,4	166 400 000
6	Постмаркетинговые исследования	9,1	236 600 000
7	Прочие затраты	2,1	54 600 000
Итого		100	2 600 000 000

Как видно из таблицы 7, первый этап, включающий процесс от лабораторных научных исследований до доклинических исследований, в среднем, обходится в 644 800 000 долларов США. На этот этап приходится практически четверть затрат, и в случае перепрофилирования, существует возможность избежать данных издержек [7, 9, 142, 172].

3.4.3 Стоимость разработки нового лекарственного препарата по нозологиям

Как было отмечено выше, стоимость инновационного ЛП существенно варьируется по терапевтическим классам. Это связано с тем, что разработка препаратов по отдельным классам имеет неодинаковую вероятность успеха в процессе клинических исследований, а разница в продолжительности разработки ЛП того или иного класса ощутима еще сильнее. Инновационные препараты, созданные для борьбы против онкологических, неврологических, а также респираторных заболеваний, имеют самые длинные по продолжительности этапы вывода на рынок [85, 144].

В таблице 8 представлены данные оценки стоимости разработки нового ЛП по различным терапевтическим классам (в млн долларов США).

Таблица 8 – Стоимость разработки нового ЛП по нозологиям, \$ млн.

№	Нозология	Стоимость, \$ млн.
1	Заболевания крови	1164
2	Сердечно-сосудистые заболевания	1140
3	Заболевания кожи	870
4	Мочеполовые заболевания	816
5	ВИЧ/СПИД	694
6	Рак	1339
7	Костно-мышечные заболевания	1216
8	Неврологические заболевания	1306
9	Паразитарные заболевания	583
10	Респираторные заболевания	1457
11	<i>Среднее значение</i>	1058,5
12	<i>Стандартное отклонение</i>	±297,1

Как следует из приведенных в таблице 8 данных, самая высокая стоимость разработки ЛП выявлена у наиболее массово встречающейся категории – респираторные заболевания. Это может быть связано с быстрой мутацией вирусов и иными сложностями. Онкологические и неврологические заболевания также вошли в топ-3 по уровню затрат на борьбу с ними. Значительно повышает стоимость разработки ЛП тот факт, что 90% ЛС не одобряются регуляторными органами и не выходят на рынок, потому что не проходят этап клинических исследований на людях [5]. В связи с этим, деньги, инвестированные в клинические исследования, не будут вложены во что-то, что могло бы принести более надежную прибыль [142, 157, 172].

Потенциал успеха любого ЛП на рынке зависит от многих факторов, включая потребности рынка, конкуренцию, дифференциацию, превосходство, барьеры в области интеллектуальной собственности, признание пациентов и успешную рыночную стратегию. Эти факторы применяются к перепрофилированным ЛП, так же, как и к инновационным. Таким образом, перепрофилированные ЛП имеют такой же рыночный потенциал, как и новые лекарства на рынке. Они могут также получить хорошую рыночную отдачу от инвестиций; примерами являются Силденафил и Талидомид. Для более детального и дифференцированного поэтапного расчета затрат на разработку, исследование и вывод ЛП на рынок с целью выявления резервов их сокращения мы считаем перспективным использование предложенной Г.Т. Глембоцкой и ее учениками схемы-модели [100, 110].

Пользуясь вышеназванной схемой, суммируя полученные научные данные и рассчитанные показатели затрат на отдельных этапах разработки, нами выделены основные факторы, влияющие на рост расходов на R&D:

- увеличение количества «неуспешных» молекул (до 50%), эффективность которых не была доказана на этапе доклинических исследований;
- сложившаяся тенденция к увеличению количества и длительности исследований, включая исследования для маркетинговых целей;
- приоритет разработки ЛП для хронических и дегенеративных заболеваний,

требующих более длительных клинических исследований, обусловленных необходимостью для достижения результата более длительного их приема и более тщательного изучения на предмет наличия отложенных побочных эффектов;

- усиление коммерциализации исследований (компании все чаще должны платить за доступ к результатам исследований, которые в предыдущие годы были в свободном доступе);
- увеличение средней длительности прохождения фазы доклинических исследований;
- увеличение доли расширенных международных многоцентровых клинических исследований;
- сфокусированность на более сложных для создания и изучения биотехнологических ЛС;
- снижение государственного финансирования в рамках фармацевтического R&D.

Перечисленные выше факторы, наряду с прогрессирующим ростом частоты отказов, высокой стоимостью, низкой безопасностью, плохой биодоступностью, ограниченной эффективностью, длительностью дизайна разработки и процесса тестирования, требуют поиска альтернативных подходов к открытию ЛС.

В качестве реальных резервов снижения влияния ряда перечисленных выше факторов предлагается сотрудничество. Устаревшие патенты, сложные заболевания, жесткая нормативно-правовая среда, новые технологии, пандемии, высокая экономическая выгода и другие причины вынуждают отдельные фармацевтические компании формировать всевозможные коллаборации с R&D лабораториями, научными учреждениями, некоммерческими организациями и даже с конкурентами.

3.5 Характеристика результатов использования перепрофилирования лекарственных препаратов

Выполненная нами аналитическая систематизация общемировых ресурсосберегающих подходов к разработке ЛП привела к заключению, что в качестве альтернативного подхода к открытию ЛС перспективным является перепрофилирование.

Выявление новых показаний для существующих соединений путем перепрофилирования обладает потенциалом дополнения к традиционному открытию ЛС путем снижения высоких денежных и временных затрат и рисков. С частотой неудач 45%, связанной с проблемами безопасности или токсичности, снижение риска безопасности в дополнение к экономии до 5-7 лет времени разработки ЛП создает привлекательную перспективу, как для разработчиков лекарств, так и для пациентов. Последние могут получить существенное преимущество в более быстром доступе к ЛП, которые не только не были доступны, но и имели хорошо документированные профили безопасности. Перепрофилирование составляет около 10-15% от общих затрат на R&D в фармацевтической продукции [22, 127].

В таблице 9 приведены основные параметры, длительность и стоимость разработки нового ЛП и перепрофилированного, а также обозначены риски процесса.

Таблица 9 – Сравнительная таблица ключевых показателей при разработке нового ЛП и перепрофилировании

Параметр	Новый препарат	Перепрофилированный препарат
Длительность, лет	14	6
Затраты, долл. США	2,6 млрд	350 млн
Вероятность, %		
Вероятность позитивного окончания разработки	< 5	> 85
Фаза II – Лонч	10	25
Фаза III – Лонч	50	70

При перепрофилировании ЛП, вероятность успеха составляет более 85%, против 5%, если разработка начинается с нуля.

Даже с учетом того, что вторая и третья фазы клинических исследований неизбежны и стоят дорого, сэкономить сотни миллионов долларов США за счет исключения необходимости проведения целого ряда исследований по фармакокинетике, канцерогенности, острой и хронической токсичности, в том числе кардиотоксичности, нефротоксичности, аллергенности и т.д. позволяет перепрофилирование. В исследовательских лабораториях накоплены многочисленные данные о новых терапевтических эффектах известных ЛС, которые остаются невостребованными в силу отсутствия инвестиций в масштабные клинические исследования (таблица 10).

Таблица 10 – Примеры успешно перепрофилированных ЛП за последние 30 лет

Лекарственный препарат	Показание	Новое показание
Амантадин	Грипп	Болезнь Паркинсона
Амфотерицин	Противогрибковое	Лейшманиоз
Аспирин	Противовоспалительное	Антиагрегант
Бромкриптин	Болезнь Паркинсона	Сахарный диабет
Бупропион	Депрессия	Отказ от курения
Колхицин	Подагра	Рецидивирующий перикардит
Финастерид	Доброкачественная гиперплазия простаты	Облысение по мужскому типу
Габапентин	Эпилепсия	Невропатическая боль
Метотрексат	Рак	Псориаз, ревматоидный артрит
Милтефозин	Рак	Висцеральный лейшманиоз
Миноксидил	Гипертензия	Облысение по мужскому типу
Пропранолол	Гипертензия	Профилактика мигрени
Силденафил	Стенокардия	Эректильная дисфункция, легочная гипертензия
Талидомид	Утренняя тошнота и рвота	Узловатая лепрозная эритема
Зидовудин	Рак	ВИЧ / СПИД

Чаще всего главными источниками финансирования клинических исследований по перепрофилированию являются благотворительные фонды. К примеру, необходимые 50 млн. долларов США для финансирования клинического

исследования «Метформин против старения» собирала Американская федерация по изучению старения [155].

3.5.1 SWOT-анализ используемых стратегий перепрофилирования

С целью превентивной оценки вариативности и перспективности внедрения стратегий перепрофилирования на российском фармацевтическом рынке нами было проведено пилотное исследование в форме экспресс-опроса 35 ведущих специалистов из 10 фармацевтических компаний, функционирующих на российском рынке (2,5% компаний от 400 производителей) (Приложение В. Анкета для опроса специалистов фармацевтических компаний).

Значительное большинство респондентов, принимавших участие в исследовании, имеют высшее медицинское или фармацевтическое образование, 3 респондента имеют химическое (РХТУ им. И. М. Менделеева), экономическое (НИУ ВШЭ) и техническое (МГТУ им. Н. Э. Баумана) высшее образование. Минимальный возраст респондентов в категории от 41 года. 78% респондентов входят в категорию возраста от 51 до 60 лет с общим стажем работы более 20 лет в сфере здравоохранения. 83% имеют ученую степень и/или дополнительное профильное или бизнес образование (МВА). 100% респондентов занимают высшие административные должности в фармацевтических компаниях от 10 лет и более.

Как показали результаты опроса ведущих специалистов ряда фармацевтических компаний, занимающих различные должностные позиции, чаще всего основой для принятия решения о перепрофилировании является мнение практикующих врачей об эффектах ЛП, не представленных в инструкциях по применению (57% респондентов), а также анализ данных различных клинических исследований, в том числе ретроспективных, обсервационных и т.д. (43% респондентов). К настоящему времени уже имеются разработанные программы по перепрофилированию используемых в медицинской практике ЛП.

Перепрофилирование тесно связано с назначениями off-label. На практике

врачи назначают препараты не по официальному утвержденному показанию приблизительно в 20%. Иногда выявляется новый фармакологический эффект, и показания ЛП могут быть расширены. Этот тип доказательств является очень ценным, поскольку он отражает воздействие препарата непосредственно на многочисленную человеческую популяцию. Тщательная регистрация и автоматический анализ могут помочь быстро идентифицировать такие случаи. Off-label назначения в настоящее время записываются не во всех больницах (личное обсуждение с врачами), и компьютерная система, обрабатывающая их, может быть действенным способом непосредственного сбора соответствующих гипотез [31]. Особое внимание требуют такие параметры, как дозировка и безопасность. Поскольку ЛС одобрены только после тщательного изучения, что обеспечивает терапевтические преимущества в пределах четко определенных пределов безопасности, клиническая полезность обнаружения новых взаимодействий лекарственно-мишень часто затрудняется проблемами, связанными с дозировкой (то есть с утвержденным диапазоном доз) и возможностями доставки (то есть способностью доставлять лекарство к конкретным целям в очаге поражения). Дозирование и доставка также включают аспекты безопасности, так как достаточное воздействие на препарат (или его активные метаболиты) должно быть достигнуто в течение минимального промежутка времени. Респонденты обратили внимание на то, что достаточно большие надежды для перепрофилирования подает прецизионная медицина, поскольку она способна углублять характеристику, понимание и классификацию болезней, что открывает новые перспективы повторного использования ЛП.

В результате обработки результатов экспресс-опроса, а также собранной и полученной на предыдущих этапах проведенного исследования научной информации путем применения диагностического метода стратегического анализа исследуемой проблемы перспективности концепции перепрофилирования на основе распределения выявленных преимуществ и недостатков используемых производителями ЛС стратегий нами построена матрица SWOT-анализа (таблица 11).

Таблица 11 – Матрица SWOT-анализа

<p style="text-align: center;">СИЛЬНЫЕ СТОРОНЫ</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ быстрее процесс вывода на рынок ЛС; ▪ дешевле процесс вывода на рынок ЛС; ▪ реинвестирование прибыли; ▪ ниже процент неудач; ▪ доступен быстрый алгоритм для кодирования и поиска химических структур, большое количество доступных структур; ▪ предварительные знания о болезнях или белковых мишенях не требуются; ▪ возможно компьютерное моделирование связи рецептор-лиганд; ▪ большое количество информации уже доступно и растет каждый день, снижая стоимость исследования. 	<p style="text-align: center;">СЛАБЫЕ СТОРОНЫ</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ более низкие степень перспективности и уровень прибыли по сравнению с успешной разработкой инновационных молекул; ▪ информация о химической структуре в базах данных может быть ошибочной; ▪ прогнозирование связывания является сложной задачей из-за большого количества ложноположительных результатов; ▪ анализ данных генома все еще представляет сложности для науки; ▪ трудности в соблюдении правовых, экономических и нормативных условий; ▪ отсутствие единой синхронизированной и стандартизированной информационной базы фармацевтических регуляторных органов стран мира; ▪ отсутствие доступа к химическим библиотекам передовых фармацевтических компаний.
<p style="text-align: center;">ВОЗМОЖНОСТИ</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ случайное открытие нового свойства ЛС; ▪ использование современных технологий (Биг Дата, Искусственный интеллект и др.); ▪ изобретение новых способов лечения заболеваний; ▪ создание коллабораций «ученый-практикующий врач»; ▪ подобные химические структуры имеют схожее биологическое действие; ▪ подобные заболевания лечатся аналогично; ▪ различные умные устройства могут составить глобальную карту болезней; ▪ доступны многочисленные программы и методики машинного исследования; ▪ тесный союз ученых-фундаменталистов, клиницистов и фармацевтов. 	<p style="text-align: center;">УГРОЗЫ</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ отрицательный итог исследования; ▪ отказ в регистрации регуляторными органами; ▪ необходимость проведения полного цикла исследования; ▪ прогнозирование может не сработать: небольшие изменения, внесенные в молекулярную структуру, могут сильно изменить биологический результат, соединения могут подвергаться химической модификации клеткой, поэтому исходная структура может быть не очень полезна; ▪ структурные базы данных не являются полными, могут быть не все рецепторы учтены; ▪ новое показание способно изменить стратегию ценообразования для первого показания, в том числе возможно снижение общего дохода после введения нового показания; ▪ дополнительные показания могут привести к ликвидации предыдущего показания; ▪ этико-социальные угрозы.

Построенная матрица показывает реальное положение дел, состояние проблемы и характер ситуации и дает нам основание обобщить представленную в ней информацию, определить соотношение угроз и возможностей. Можно заключить, что *угрозы* при разработке стратегий перепрофилирования имеют место практически всегда. Это связано с тем, что теоретически химическое вещество может быть активным для нескольких терапевтических показаний. Однако, на практике некоторые препятствия могут помешать развитию потенциального нового применения. Приведенные в научной литературе данные позволяют более детально интерпретировать причины и содержание выявленных в процессе SWOT-анализа угроз. Первый фактор, который нужно учитывать - это случайность. Биология - сложная и иногда непредсказуемая наука, примером чего служат такие заболевания, как рак или деменция. Препарат редко сохраняет свои первоначальные показания; он перепрофилируется на протяжении многих лет, когда больше данных становятся доступными и лучше понимается его фармакология *in vivo*. Поэтому может быть сложно спрогнозировать какие-либо соответствующие возможности. Другие проблемы связаны с корпоративным и юридическим аспектами разработки ЛС. Действительно, чтобы быть коммерчески выгодным проектом, молекула нуждается в гораздо большем, чем просто демонстрации мощных фармакологических свойств. Если интеллектуальные права на молекулу истекли или близки к этому, не может быть продолжения исследования альтернативного показания, так как от него не будет никакой прибыли. Перепрофилирование также не является частью стандартных процедур регулирования, поэтому могут возникнуть административные проблемы, задерживающие или предотвращающие новое использование соединения. Кроме того, отдельные проблемы безопасности могут возникнуть при тестировании препарата на новое показание. Действительно, перепрофилирование потенциально может быть нацелено на другую группу пациентов с разными физиологическими факторами, и не исключено, что непредвиденное побочное действие может произойти во время исследований на новой популяции, что ставит под угрозу исходные показания. Дозировка также может быть

потенциальным препятствием; молекула должна сохранять должную эффективность и проявлять активность при низких концентрациях. В зависимости от выбранной анатомической части тела, состав препарата должен быть пересмотрен на предмет эффективности. Эти факторы могут изменить фармакокинетический профиль препарата и поставить под угрозу безопасность пациента. Часто бывают трудности, связанные с тем, что необходимо создать новый имидж для перепрофилированного препарата. Кроме того, может ограничивать портфель соединений, которые могут использоваться фармацевтическими компаниями. Очевидно, что молекулярные возможности для репозиционирования ЛП контрастируют с практическими проблемами. Даже если будет установлено, что соединение является активным и безопасным для новых показаний, необходимо учитывать дополнительные факторы, в частности юридические вопросы и интеллектуальную собственность, чтобы успешно вывести молекулу на рынок. Существуют некоторые правовые аспекты, которые могут ухудшить патентование нового медицинского использования и / или защиту патентных прав, тем самым уменьшая стимулы для перепрофилирования: во-первых, некоторые национальные законодательства препятствуют получению патента на второе или дальнейшее медицинское использование (хотя на большинстве крупных фармацевтических рынков можно защитить многоцелевое медицинское использование); во-вторых, о многих потенциальных применениях были сообщения в специальной литературе или препараты уже используются в клинической практике как не по назначению, по незарегистрированным показаниям. Даже если такое использование еще не подтверждено контролируемыми клиническими исследованиями, информация уже находится в открытом доступе и влияет на новизну и, следовательно, патентоспособность [148].

Несмотря на то, что процесс исследования перепрофилированного ЛП аналогичен стандартному, тем не менее, стадия открытия значительно урезана, поскольку кандидат, скорее всего, был подвергнут проверке на безопасность и токсикологической оценке для первоначального показания, соответственно

доклиническая фаза требует только демонстрации эффективности для нового показания. Молекула-кандидат обычно может войти в процесс клинических исследований после Фазы I обычно в Фазу IIa. В случае с биологическими препаратами нормативное утверждение осуществляется иначе.

Существуют также риски, связанные с отсутствием опыта, например, в отношении дозировки, что затрудняет результаты таких проектов. Возможно, более амбициозные изменения могут помочь в разработке глобальных стратегий одобрения ЛС, а также баз данных и систем, которые позволяют передавать неконкурентоспособные знания для снижения риска неудачи.

Следует подчеркнуть, что преимущества перепрофилирования гораздо шире угроз, так как они раскрывают потенциальные возможности. Когда перепрофилированные препараты включаются в клинические исследования, они конкурируют с неперефилированными препаратами по эффективности, а не по безопасности. Поскольку критерий безопасности составляет примерно 30% отказов ЛС в клинических исследованиях, это является значительным преимуществом разработки, которым пользуются перепрофилированные ЛП.

В результате проведенного обобщения преимущества перепрофилирования представлены нами в суммированном виде. *Во-первых*, снижается стоимость разработки в соотношении до 1:20 по сравнению с новыми ЛС. *Во-вторых*, сокращается время вывода на рынок вдвое (пять лет по сравнению с 14 годами). *В-третьих*, риск отказа значительно снижается благодаря утвержденному регулирующим органом профилю безопасности (коэффициент риска составляет всего 3:10 для перепрофилированного ЛС, в то время как для нового он может достигать 1:100000). Другие преимущества, включая безрисковый производственный процесс, это - документированные фармакокинетические и фармакодинамические показатели у людей, а также надежную стратегию интеллектуальной собственности в отношении нового показания для применения.

Таким образом, успех в перепрофилировании ЛС зависит от многих факторов, так как должны учитываться не только клинические но и правовые, организационные, экономические и нормативные аспекты.

Построенная матрица SWOT-анализа и в целом результаты проведенного стратегического анализа свидетельствуют о необходимости выявления возможных рисков при перепрофилировании.

3.5.2 Возможные риски стратегий перепрофилирования

Каждое новое показание перепрофилируемого ЛП требует дополнительных инвестиций для проведения отдельного клинического исследования, авторизации на рынке и утверждения изменения, что обязывает фармацевтические компании учитывать ряд факторов риска. Взаимосвязь понятий Время / Затраты / Риск / Прибыль и их величин при перепрофилировании представлена нами схематично на рисунке 24.



Рисунок 24 – Время / Затраты / Риск / Прибыль при перепрофилировании ЛП

С целью снижения степени риска на основе собранной научной информации нами составлен перечень факторов, которые необходимо учитывать фармацевтическим компаниям перед началом разработки стратегий перепрофилирования:

1. Данные о безопасности. Поскольку целевая группа пациентов может отличаться от исходной, могут потребоваться новые данные о безопасности. Это также относится к ситуациям, когда предпочтительными являются новые дозы, или когда первичным показанием является острое течение болезни, а вторым - хроническое, и необходимы гораздо более длительные исследования безопасности. Кроме того, эти новые исследования могут выявить неизвестные свойства и проблемы безопасности, которые могут повлиять на первоначальное показание.

2. Патент. Патентные возможности для нового показания - новая дозировка, новый путь введения или новый способ применения. Такой патент желателен для того, чтобы увеличить возможность получения дохода в течение более длительного периода. Тем не менее, такой патент нелегко получить для уже поступившего в продажу ЛС, поскольку врачи часто проводят единичные тематические исследования, показывающие эффективность по новому показанию, что мешает компании подать патент на это показание. Расширение рынка без патентной защиты может привлечь конкуренцию со стороны дженериков или биоаналогов.

3. Внутренняя компетентность. Большинство компаний сосредоточено на конкретной области терапии, что означает, что им может не хватать компетентности в области новых показаний. Это усложнит процесс, поскольку клинические исследования требуют значительного объема клинических знаний. Для этого может потребоваться дополнительное сотрудничество, например, для репозиционирования контрактные исследовательские организации (CRO) или клиницисты для проведения исследований, инициированных исследователями.

4. Цена и потребители. Другим препятствием является возможная разная ценовая политика при новых показаниях ЛП. Таким образом, ценообразование и брендинг могут быть различными.

5. Конкуренция. Угрозы нестандартной конкуренции, а также конкуренция оригинальных препаратов, дженериков или биоаналогов всегда будут проблемой. К примеру, в Соединенных Штатах Америки система позволяет менять рецепт -

лекарство можно заменить на непатентованный аналог. Стимул к таким заменам довольно силен, поскольку размер прибыли идет оптовикам, розничным продавцам в распределительной цепочке, и эта маржа намного больше для непатентованных лекарств, чем для оригинальных.

Поскольку инвестиции в перепрофилирование не являются полностью безрисковыми, а также необходимо учитывать риски развития рынка, руководству организаций требуется иметь методический инструмент для определения своих исходных позиций и перспектив участия в перепрофилировании. Полезной для них является и информация о существующих методах перепрофилирования.

3.6 Интерпретация методов перепрофилирования

Первоначально нами были проанализированы общедоступные научные публикации, программы перепрофилирования ЛП и установлено, что они составлены на основе глубокого высокопроизводительного скрининга и фокусируются на уже известных молекулах в библиотеках, содержащих несколько миллионов соединений, которые либо одобрены, либо не прошли исследования, с некоторыми знаниями об их безопасности или механизме действия. Для лечения сложных заболеваний перспективной является сетевая фармакология, которая подчеркивает возможные преимущества полифармакологии и позволяет рационально выбирать комбинации лекарственных мишеней и, следовательно, перепрофилированные комбинации ЛП. Данная парадигма характеризует целостный подход к открытию ЛС [62, 88, 98].

В результате анализа содержания и систематизации собранной научной информации все имеющиеся варианты компьютерного перепрофилирования ЛП были классифицированы по основным шести основным методам и сведены в одну общую таблицу (таблица 12).

Таблица 12 – Варианты компьютерного перепрофилирования

№	Метод	Суть	Преимущества
1	Слепой поиск или фенотипический скрининг	Используются, когда мало информации о заболевании. Не включают фармацевтическую или биологическую информацию и с меньшей вероятностью помогут прояснить любые механизмы действия ЛС. Большинство из них зависит от случайной идентификации из тестов, направленных на конкретные заболевания	Обладают высокой гибкостью для применения при большом количестве лекарств или заболеваний
2	Метод, направленного действия на мишень или основанный на имеющихся данных, если существует один белковый биомаркер для заболевания	Включает в себя высокопроизводительный скрининг препаратов <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> на белок или представляющий интерес биомаркер, а также скрининг соединений <i>in silico</i> из библиотек лекарств, таких как скрининг на основе лигандов или связи с мишенью	Интеграция информации о цели в процесс перепрофилирования лекарств обеспечивает более высокую вероятность поиска полезных свойств по сравнению с традиционными слепыми методами, поскольку большинство целей напрямую связаны с механизмами заболевания. Эти методы позволяют исследователям в течение нескольких дней проводить скрининг почти всех лекарственных средств или соединений с известной информацией о химической структуре [179]
3	Методы, основанные на знаниях	Это метод, в котором применяются подходы биоинформатики, при включении имеющейся информации о ЛП, связях лекарство-мишень, химической структуре мишеней и лекарств, информацию о клинических исследованиях (побочное действие), информация об одобрении регуляторными органами, метаболизме и т. д. Они включают в себя известную информацию для прогнозирования неизвестных механизмов, и новые биомаркеры для болезней. Метод, основанный на знаниях, включает в себя известную информацию для прогнозирования неизвестных механизмов, таких как неизвестные	Преимущество метода заключается в том, что он включает большое количество известной информации в процесс перепрофилирования лекарственных средств, чтобы повысить точность его прогноза

Продолжение Таблицы 12

		цели для ЛС, неизвестное сходство лекарств	
4	Методы на основе генетических сигнатур	Используются генные сигнатуры, полученные на основе данных о заболеваниях с лечением или без него, для обнаружения нецелевых или неизвестных механизмов заболевания для интеграции имеющихся путей распространения заболевания или данных о состоянии болезни	Могут быть использованы для обнаружения неизвестных механизмов, поскольку развитие микрочипов и методов секвенирования следующего поколения ускоряет генерацию огромных объемов данных геномики, относящихся к исследованиям по перепрофилированию ЛС
5	Методы, основанные на связях	Использует данные о заболеваниях, известных сигнальных или метаболических путях, а также взаимодействиях белков, чтобы реконструировать специфические для заболевания механизмы, которые обеспечивают ключевые цели для перепрофилирования ЛС	Преимуществом является сужение общих сигнальных сетей от большого количества разных белков до конкретной сети с несколькими белками или мишенями
6	Методы, основанные на механизме действия	Использует данные о заболеваниях, известных сигнальных или метаболических путях, а также взаимодействиях белков, чтобы реконструировать специфические для заболевания механизмы, которые обеспечивают ключевые цели для перепрофилирования ЛС	Например, в случае лекарственной устойчивости в терапии рака, пациенты часто приобретают устойчивость к этому лекарству после нескольких месяцев лечения

На основе сравнительной характеристики основных шести имеющихся типов компьютерного перепрофилирования были выявлены различия между ними, что позволило выделить два подхода к перепрофилированию: 1) основанный на экспериментальных методах скрининга, 2) подход *in silico*. Первый подход используется в качестве источника совпадений, как для обнаружения ЛС, так и для их перепрофилирования, с заметными различиями в применении и результатах. По сути, это молекулярный подход, который основан на понимании активности ЛС и патофизиологии заболеваний, базирующийся на генетических данных, данных о мишенях и химической структуре. Второй – предусматривает использование сложных аналитических методов обработки

существующих данных, определяющих новые потенциальные связи между ЛС и болезнью. По своей сути, это данные из реального применения ЛП на больших популяциях людей, которые фиксируются без внешнего вмешательства и сосредоточены на выявлении неизвестных, а иногда и неожиданных, взаимосвязей между ЛП и болезнями или их симптомами. Такая неинвазивная информация о здоровье людей характеризуется большими, комплексными, сложно структурированными наборами данных, часто содержащими информацию за несколько лет о миллионах пациентов. Поэтому именно второй подход, базирующийся на реальных данных, представляет собой обширную и в основном неиспользованную базу для выработки и проверки кандидатов на перепрофилирование. В конечном счете, надежное перепрофилирование с высокой вероятностью успеха будет зависеть от систематического и строгого сочетания различных типов данных, подходов и аналитики.

Проведенная систематизация апробированных с помощью компьютерного моделирования методов и подходов к перепрофилированию позволила заключить, что данная область все еще недостаточно научно разработана, о чем свидетельствуют следующие факторы: до сих пор отсутствует механизм их сравнительной оценки, так как каждый метод решает проблему перепрофилирования с разных точек зрения или биомедицинских концепций. Поэтому разработка производителями стратегий перепрофилирования строится на использовании, по меньшей мере, одного из этих методов (то есть слепых, основанных на мишени, основанных на имеющихся данных и др.), доклинических исследований (проверки *in vitro* и / или *in vivo*) и клинических исследований (тестирование новых показаний, выявленных в ходе доклинического исследования). Единственным абсолютным способом оценки прогнозируемых результатов является обобщение опыта регулярного применения ЛП в медицинской практике на основе гипотезы, созданной *in silico*.

Объективная интеграция результатов имеющихся вышеназванных подходов является сложной задачей, так как исходные наборы данных о разных молекулах и заболеваниях приводят к различным результатам. Разработка новых стратегий

перепрофилирования для интересующего ЛП или заболевания должна оценивать приоритеты используемых методов на основе доступной информации о ЛС или заболевании. Для обеспечения эффективности применения апробированных с помощью компьютерного моделирования методов полезно иметь стандартный набор данных, охватывающий правовые признаки, а также известные и подтвержденные альтернативные данные. После статистической обработки полученных данных можно оценить моделируемый процесс и получить некоторые прогнозы перепрофилирования [109, 150, 170].

Систематизация имеющихся методов перепрофилирования привела нас к целесообразности наглядного представления полученных результатов (рисунок 25).



Рисунок 25 – Систематизация методов перепрофилирования ЛП

Далее нами была собрана и обработана информация о представленных на мировом фармацевтическом рынке перепрофилированных ЛП за последние 60 лет. Некоторые из них стали настоящим прорывом в тех или иных терапевтических областях при смене нозологии. В Приложении Г указаны препараты наиболее крупных и известных международных фармацевтических компаний.

Заключение по главе 3

В процессе системно-аналитического обоснования перспектив выявления новых показаний к применению ЛП были показаны преимущества и реальная перспективность общепринятого в мировой практике подхода к оптимизации затрат на разработку путем «расширения фармакологического действия» (label expansion) ряда уже представленных на российском рынке ЛП с известным профилем безопасности. Обосновано, что клинические исследования ЛС требуют комплексного понимания основных фармакокинетических и фармакодинамических принципов воздействия, связывания мишени и проявления функциональной фармакологической активности.

Проведенный структурно-функциональный анализ процесса разработки ЛП позволил установить наиболее перспективные для выявления новых показаний этапы и дал основание заключить, что более широкое использование возможностей постмаркетинговых исследований, несомненно, будет способствовать сокращению сроков разработки ЛС. Высокая значимость фазы IV клинических исследований подтверждается тем, что в период пострегистрационных исследований реализуется целый ряд целей, имеющих самое непосредственное отношение к выявлению новых показаний ЛП, персонализированному подходу к фармакотерапии, интеграции интересов специалистов, потребителей, производителей, государственных структур, регуляторов. Пострегистрационный период включает более широкую группу больных, лучше отражающую реальность клинической практики; происходит изучение относительной значимости новых препаратов по сравнению с уже имеющимися; получение новых научных данных для поддержки маркетинговой стратегии продвижения препарата в области его позиционирования и репозиционирования; вовлечение в исследования лиц, принимающих решение, и лидеров общественного мнения; получение фармакоэкономических и эпидемиологических данных для обоснования включения ЛП в льготные перечни и оптимизации фармакотерапии; анализируется долгосрочное благоприятное или

неблагоприятное действие препарата; осуществляется оптимизация способа применения, комбинация с другими препаратами; изучается влияние сопутствующего лечения или поддерживающей терапии и др.

На основе системно-аналитической структуризации информационных данных и результатов собственных исследований с выявлением общемировых тенденций и определением практической значимости, а также научных перспектив в исследуемой области проанализированы данные о суммах средств на разработку в разрезе основных этапов процесса разработки и терапевтических групп ЛП для различных нозологий. Определены основные трудности объективной оценки стоимости разработки новых ЛП и выявлены влияющие факторы. В итоге проведенного исследования на научных данных была продемонстрирована реальная возможность оптимизации затрат на разработку инновационных ЛП за счет перепрофилирования и показаны перспективы его реализации с учетом дальнейшего развития рынка ЛС и внедрения персонализированной фармацевтической помощи [85].

Данные SWOT-анализа позволили определить преимущества и обосновать перспективы более активного внедрения стратегий перепрофилирования на российском рынке ЛП, благодаря чему при применении уже разработанного ЛП в новых областях заболеваний жизненный цикл продукта увеличивается, а время возврата инвестированных средств уменьшается. На реальных примерах показано, что перепрофилирование связано с меньшим риском, чем развитие *de novo*, является более быстрым и дешевым способом удовлетворения медицинских потребностей. Выполнена систематизация методов перепрофилирования ЛП и составлен перечень факторов, вызывающих возможные риски.

В результате системно-аналитического обоснования перспектив выявления новых показаний к применению ЛП показана не только эволюция научно-методических подходов к изысканию инновационных ЛС, но, главным образом, установлены основные критерии, определяющие направления научных изысканий в области разработки новых ЛП: острая медицинская необходимость, либо возможность разработать новую, или улучшить применяемую фармакотерапию.

Наряду с этими критериями, существенную роль играют материально-технические и финансовые возможности разработчика и будущего производителя, так как значительную часть средств, выделенных на научные исследования, разработчик тратит на поддержание завоеванных и наиболее сильных своих позиций на рынке. Поэтому во главу угла разработки нового ЛП ставится соотношение между предполагаемыми затратами и реальными цифрами прибыли, которую разработчик рассчитывает получить от продажи препарата, а также временным соотношением этих двух параметров. Тем самым учитывается коммерческая привлекательность ЛП, которая обусловлена уровнем заболеваемости конкретной патологией, степенью ее тяжести, величиной расходов на лечение, величиной выборки пациентов, страдающих данным заболеванием, длительностью курса терапии, возрастом больных и т.д. Данные критерии и параметры являются основным ориентиром для оценивания реальных возможностей участия каждой фармацевтической компании в разработке новых ЛП и перепрофилировании.

В итоге выявлена практическая и научная потребность в разработке методических рекомендаций, позволяющих производителям с ограниченным бюджетом определить свои исходные позиции и оценить потенциал для разработки рациональных стратегий перепрофилирования.

ГЛАВА 4. ИНТЕГРАЦИЯ КОНЦЕПТУАЛЬНО-НАУЧНЫХ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Формирование научно-методических основ выявления и реализации потенциала фармацевтической компании в области перепрофилирования

Изложенные в первых трех главах диссертационной работы результаты предыдущих этапов исследования доказывают перспективность концепции перепрофилирования для выявления новых показаний к применению ЛП, тем самым способствуя лекарственному покрытию современных потребностей медицины. Выявленный по результатам SWOT-анализа практический интерес со стороны производителей ЛС к разработке стратегий перепрофилирования основан на открывающихся для них перспективах, которые сформулированы нами в следующей обобщенной редакции:

- документация по безопасности и эффективности ЛП по первому показанию может быть повторно использована в новых показаниях, т.к. представленный на рынке ЛП уже доказал свою безопасность;
- рынок поставщиков необходимого сырья сформирован, технологии производства ЛП известны;
- возможность использовать бренд и название организации не только уменьшит информационные затраты, но и ускорит принятие продукта на рынке: качественный сигнал будет отправляться дистрибьюторам, врачам и пациентам;
- перепрофилированные ЛП, как правило, имеют более широкую доступность для потребителей, так как стоят дешевле;
- перепрофилирование привлечет партнеров венчурного капитала,
- юридические преимущества изменения показаний для применения состоят в возможности продления срока действия патента.

Вместе с тем, производителям ЛС для разработки и реализации

рациональной стратегии в исследуемой области необходим научно обоснованный методический инструментарий. Исходя из данной потребности, с использованием представленного в Главе 2 методического аппарата, нами выполнено формирование научно-методических основ выявления и реализации потенциала компании в области перепрофилирования.

4.1.1 Концептуальный базис научно-методических основ

Выдвинутая в начале диссертационного исследования научная гипотеза базировалась на аналогии структуры и содержания процессов традиционной разработки ЛП и перепрофилирования. В результате структурно-функционального анализа процесса разработки ЛП в разрезе его основных этапов нами была подтверждена предполагаемая аналогия и были обнаружены те стадии, процедуры и элементы, которые можно сократить при перепрофилировании, благодаря имеющимся сведениям, что четко прослеживается в краткой наглядной форме на схеме (рисунок 26).



Рисунок 26 – Схема дифференциации результатов доклинических и клинических исследований для использования концепции перепрофилирования

Как видно на схеме, сроки разработки ЛП путем перепрофилирования могут быть существенно снижены за счет сокращения числа проводимых операций и

процедур, а именно, провести клинические исследования ЛП по новому фармакологическому действию и доказать его эффективность по всем стандартам. Сокращению временных затрат в процессе перепрофилирования сопутствует снижение трудоемкости ряда процедур: производителю потребуется внести соответствующие изменения в инструкцию по применению ЛП, а также организовать на фармацевтическом рынке продвижение и информационную поддержку ЛП по новым показаниям, как правило, среди аудитории, уже знакомой с данным препаратом.

Такое заключение подтверждается приведенным ниже кратким резюме процесса от открытия молекулы до регистрации и вывода на рынок ЛП.

1. *Обнаружение химических веществ.* На выявление потенциальных кандидатов тратятся годы исследований. Прежде, чем перейти к следующему этапу процесса, будет найдено приблизительно от 500 до 10 000 кандидатов.

2. *Доклинические исследования.* Около 250 перспективных кандидатов переходят на доклинические исследования для проверки безопасности на животных. Эти исследования проводятся для того, чтобы: во-первых, определить первичную фармакологию (механизм действия и зависимость доза-реакция); во-вторых, обнаружить любые вторичные фармакологические эффекты (воздействие на биологические процессы, отличные от предполагаемых); в-третьих, изучить фармакокинетику (ФК) абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции, и в-четвертых, изучить острую токсичность однократных и повторных доз, а также генотоксичность (мутагенность, канцерогенность).

3. *Клинические исследования, фазы I-III:* кандидаты в ЛС, прошедшие доклинические исследования (примерно пять кандидатов), в настоящее время проходят тестирование на людях в течение трех фаз, чтобы, во-первых, подтвердить фармакологические эффекты; во-вторых, определить оптимальный диапазон доз; в-третьих, установить терапевтическую безопасность и в-четвертых, оценить терапевтическую эффективность по сравнению с плацебо или другими доступными методами лечения. Сложность и стоимость клинических исследований имеет тенденцию последовательного нарастания.

4. *Клинические исследования, фаза IV*: постмаркетинговые исследования. ЛП (обычно 1 из 500-10 000 кандидатов) получает одобрение рынка, после чего информация о безопасности продолжает собираться у пользователей, могут быть выявлены побочные эффекты, возникающие после длительного употребления. Кроме того, это, по сути, возможные усовершенствования ЛП после выхода на рынок. На этом этапе ЛП уже одобрен и считается безопасным для его текущего использования. Наступает период разработки других рыночных стратегий, направленных на продление срока службы препарата.

В соответствии с теорией маркетинга, очевидно, что для того, чтобы продлить срок службы уже существующих ЛП, можно использовать несколько различных стратегий с долгосрочным, среднесрочным или краткосрочным экономическим эффектом. Эти стратегии можно условно разделить на три категории: 1) рыночные стратегии (изменение цен, продажа или брендовые дженерики); 2) R&D стратегии исследований и разработок (новые показания, перепрофилирование, комбинации ЛП и т.д.); 3) правовые (законодательные или юридические) стратегии, включая дженерики и новое патентование. Наряду с тем, что рыночные и юридические стратегии, как правило, быстрее реализуются, они также оказывают краткосрочное влияние на прибыльность. Наоборот, стратегии R&D требуют больше времени для реализации, но имеют тенденцию оказывать более длительное влияние на продажи и прибыльность. С учетом того, что возможностей перепрофилирования часто бывает много, а бюджет ограничен, каждой отдельной фармацевтической компании важно сделать осознанный и мотивированный выбор при формировании рациональной стратегии, так как принятое неверное управленческое решение может вызвать негативное влияние на возврат инвестиций. Вместе с тем, несмотря на то, что траектория доклинических и клинических исследований для перепрофилирования *схожа* с поиском новых ЛС, имеют место также определенные *различия*, отражающиеся на временных и содержательных характеристиках исследуемых процессов. С целью подтверждения выдвинутой гипотезы на представленной ниже схеме мы в наглядной форме показали сходства и различия траекторий традиционной разработки ЛС и

перепрофилирования (рисунок 27).



Рисунок 27 – Сравнение траекторий традиционной разработки ЛС и перепрофилирования

Очевидно, что большой объем клинических данных и опыт, накопленный в исследованиях фазы III (эффективность) и фазы IV (постмаркетинговые исследования) для конкретного ЛП, дают хорошее понимание его профиля с точки зрения побочных эффектов, долгосрочной и хронической токсичности и применение по официальному показанию, а также и офф-лейбл ограничивают необходимость проведения клинических испытаний фазы I и фазы IIa / IIb, что приводит к сокращению сроков разработки. Кроме этого, следует учитывать, что перепрофилирование также может быть проведено до или после истечения срока действия патента на ЛП.

С целью реальной помощи компаниям нам потребовалось конкретизировать перечень потенциальных препаратов-кандидатов для перепрофилирования. В качестве исходных условий, которые следует учитывать при прогнозировании стратегий перепрофилирования, были использованы следующие установленные в процессе выполнения исследования факты:

- большинство ЛП (90%) имеют вторичное использование, с таким же или иным механизмом;
- недоисследованные ЛП могут быть полезными при других заболеваниях;
- для перепрофилированных ЛП дозировка, способ применения,

продолжительность лечения и безопасность будут разными;

- перепрофилирование является достаточно рискованным процессом;
- гипотезы и модели перепрофилирования могут быть построены, исходя из компьютерных прогнозов или ретроспективного анализа.

На основе результатов проведенного анализа особенностей российского фармацевтического рынка и основных этапов процесса разработки ЛП, изложенных в предыдущих главах, нами были выделены три категории ЛП, формирующие потенциальных кандидатов для перепрофилирования:

- дженерики, то есть одобренные регуляторами препараты, которые не защищены патентами;
- неудавшиеся ЛП, которые прошли определенные стадии клинических исследований, но не достигшие рынка;
- запатентованные ЛП, одобренные или находящиеся на поздних стадиях клинических исследований.

Характерная для российского фармацевтического рынка его дженериковая направленность развития (глава 1) послужила основанием для исследования возможности использования теории жизненного цикла применительно к процессу перепрофилирования ЛП [44, 45, 121].

Выход дженериков на рынок после истечения срока действия патента, как правило, приводит к усилению конкурентного климата. Это явление имеет неправильную форму кривой жизненного цикла. Если обычный продукт со временем проходит через фазы развития, внедрения на рынок, роста, зрелости и, наконец, переходит в фазу спада, когда продажи падают, то жизненный цикл ЛП существенно отличается от такого стандартного цикла. Помимо фазы разработки, которая, как правило, длится гораздо дольше для фармацевтических продуктов, чем для товаров в других отраслях, более важным отличием является отсутствие фазы зрелости. Вместо перехода от фазы роста к стабильной фазе зрелости фаза роста быстро переходит в крутой спад. Из-за формы этой кривой жизненного цикла отрасль называет внезапное падение продаж после истечения срока действия патента «патентным обрывом» (рисунок 28).

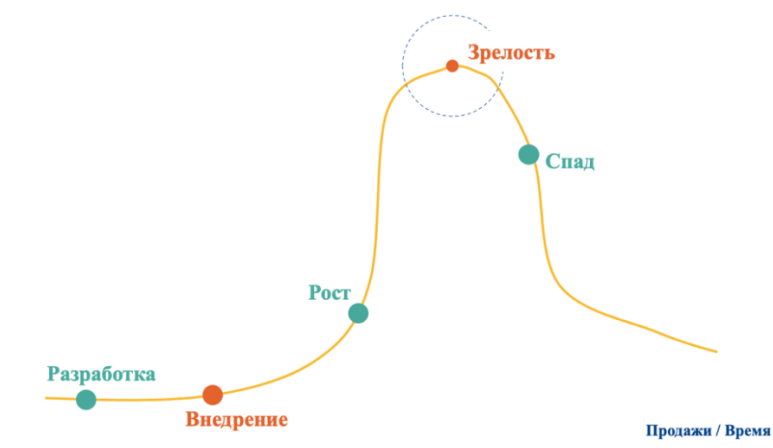


Рисунок 28 – Жизненный цикл ЛП

Чтобы изменить форму кривой, продлив фазу зрелости, фармацевтические компании должны быть инновационно ориентированными. Новые патенты и дифференцированные продукты являются двумя способами защиты препарата от быстрого спада. Это создает барьеры входа для дженериков и продлевает срок службы продукта.

Согласно научным данным, более 70% инициатив по переупаковыванию, выполнены и утверждены до истечения срока действия патента. Этот процесс обычно проводится посредством высокопроизводительного скрининга ЛС. Такой подход скрининга наиболее распространен среди специализированных биотехнологических компаний, которые располагают технологическими платформами для проведения экономически эффективных и высокопроизводительных скринингов, но также начинают становиться частью стратегии Big Pharma. Может потребоваться внесение некоторых изменений в продукт, чтобы лучше соответствовать целевой группе пациентов в новом показании. Такие изменения могут включать изменение пути введения, изменение наполнителей, состав с модифицированным высвобождением, измененную дозировку или изменение структуры активного вещества. Последние три изменения могут служить основанием для выдачи нового патента на защиту вещества, в то время как все перечисленные пять изменений имеют целью повысить удобство и комфортность для пациента или эффективность и

безопасность ЛП [124].

Таким образом, выявленные закономерности теории жизненного цикла непосредственно отражаются на отборе кандидатов для перепрофилирования. Дальнейшая их конкретизация была осуществлена на основе использования терапевтической концепции инновационности [52].

Механизм действия ЛП, как правило, связан с его терапевтическим показанием и химической структурой соединения. В качестве отправной точки для создания гипотез о перепрофилировании в первую очередь необходимо обратиться к химической структуре вещества. Как правило, подобные структуры приводят к сходным биологическим результатам, к общим побочным эффектам. Если рассматривать терапевтическую область, то чем конкретнее показания у препарата, тем более сходны структура и функции. Известно, что многие заболевания имеют общую патологию, что дает высокую вероятность того, что этот ЛП будет безопасным и эффективным при других показаниях в данной конкретной группе. Концептуально это можно представить следующим образом (рисунок 29).



Рисунок 29 – Схематичный концептуальный подход к поиску новых показаний ЛП

На данной схеме прослеживается, что выявление нецелевых белков, взаимодействующих с существующими ЛС, может предоставить исследователям возможности для поиска альтернативных показаний применения разрабатываемых

ЛП.

Известно, что чем ближе фармакологические группы ЛП, тем больше схожих свойств они имеют. За основу отбора предполагаемых кандидатов для перепрофилирования можно взять следующую схему (рисунок 30).

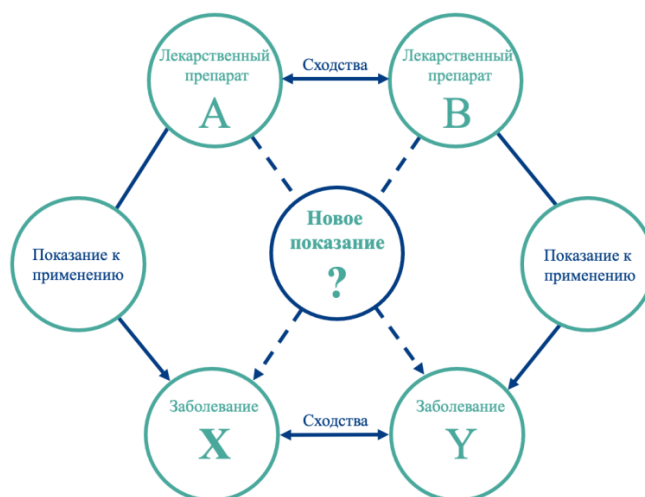


Рисунок 30 – Типовая схема отбора предполагаемых кандидатов для перепрофилирования

С этих позиций нами был сформирован более подробный *перечень потенциальных кандидатов для перепрофилирования*:

1) ЛП в процессе клинических испытаний, при этом для тех, механизм действия которых относится к более, чем одному заболеванию, для нового и первоначального показания исследования могут проводиться одновременно;

2) ЛП, которые не продемонстрировали эффективность для конкретного показания во время фазы II или III клинических исследований, но не имеют серьезных проблем с безопасностью;

3) ЛП, исследования которых были прекращены по коммерческим причинам (к примеру, бюджетные вопросы, дублирующие проекты или изменения в портфельной стратегии);

4) Находящиеся в обращении ЛП, патенты на которые близки к истечению срока, или уже доступны на рынке дженерики;

5) ЛП, которые были разработаны и реализованы на развивающихся рынках, но не выпущены на крупные рынки развитых стран, также известные как

географические или транснациональные перепрофилированные ЛП;

б) Полуфабрикаты из учебных учреждений и лабораторий, исследования которых могут не продолжаться в силу таких причин, как отсутствие ресурсов, опыта и сотрудничества, изменение институциональной политики или изменение направленности научных тем.

Из состава сформированного перечня потенциальных препаратов-кандидатов для перепрофилирования следует, что стратегия перепрофилирования может применяться к ЛП, уже существующим на рынке, или к препаратам, разработка которых остановилась, а также к более «старым» ЛП, в качестве параллельных проектов для препаратов, находящихся в стадии клинической разработки.

Далее была сформирована *методическая основа для отбора кандидатов и выбора приоритетного метода перепрофилирования ЛП*. С целью упрощения ориентации производителей в имеющемся арсенале методов перепрофилирования отобранных кандидатов нами предложена укрупненная классификация существующих методов перепрофилирования, основанная на трехвекторной их ориентированности (рисунок 31).



Рисунок 31 – Классификация методов перепрофилирования ЛП

При формировании классификации методов перепрофилирования ЛП мы исходили из следующих научных принципов корректной и эффективной классификации:

- принципа единства критерия для выделения групп одного порядка – профиль ориентации;
- принципа соразмерности деления явлений и понятий – в пределах каждой из выделенных трех групп;
- принципа альтернативности или взаимоисключения выделяемых групп – выбор одной из трех групп;
- принципа многоступенчатости классификации – трехступенчатость;
- принципа полноты классификации для каждой ее ступени - в пределах основных элементов/характеристик.

В качестве наиболее оптимального варианта реализации на практике вышеназванных методов перепрофилирования может быть использована блок-схема - Диаграмма Исикавы «fishbone flowchart» [179]. Предложенная укрупненная классификация позволит фармацевтическим компаниям сориентироваться в выборе направления перепрофилирования по одному из трех профилей с учетом конкретных факторов: 1) ориентация на ЛП, 2) ориентация на заболевание, 3) ориентация на механизм терапии. Адаптированная схема включает в себя основные ориентиры, начиная с заболевания или с ЛП, и детализирует их содержание для выбора кандидатов для перепрофилирования (рисунок 32).



Рисунок 32 – Схема-модель реализации направлений перепрофилирования ЛП

Использование ее в качестве методического инструмента позволит:

во-первых, первоначально осуществить выбор наиболее целесообразных методов, определяемых имеющейся информацией или предшествующими знаниями о заболевании или препарате; во-вторых, на последующих этапах решить, какие валидации *in vitro* и *in vivo* необходимы для дальнейшего тестирования вновь выявленных показаний; и, в-третьих, в конечном итоге перепрофилированные препараты будут проходить клинические исследования для оценки их эффективности. Внедрение перепрофилированных ЛП в медицинскую практику направлено на более полное удовлетворение современных клинических потребностей, поэтому исследователям целесообразно воспользоваться преимуществами уже опубликованных данных с учетом того, что в эпоху прецизионной медицины требуется четко разграничить механизмы заболевания и определить сигнальные пути его лечения, основанного на фармакотерапии. Эффективность данного процесса повышается за счет интеграции вычислительных и экспериментальных подходов [146].

Таким образом, нами был сформирован концептуальный базис научно-методических основ выявления и реализации потенциала фармацевтической компании в области перепрофилирования, построенный на использовании теории жизненного цикла и терапевтической концепции инновационности, заложенный в основу дальнейшей разработки методического подхода к оценке итогов постмаркетинговых исследований по выявлению новых медицинских показаний ЛП.

4.2 Проектирование алгоритма реализации концептуального базиса

Проектирование алгоритма базировалось на составленных выше схемах и предложенных перечнях препаратов-кандидатов, потенциальных для перепрофилирования, а также структуре необходимых действий и процедур в процессе клинических исследований ЛП.

Состав основных элементов алгоритма определяется его целью. Разрабатываемый алгоритм предназначен для практического использования

производителями, поэтому, опираясь на сформированный концептуальный базис, он характеризуется методической направленностью

4.2.1 Элементы информационно-методической основы

Разрабатываемый алгоритм предполагает *использование информационно-методической основы* (рисунок 33).



Рисунок 33 – Источники формирования информационно-методической основы

Как видно на рисунке 33, сбор эмпирических данных для моделирования оценки потенциала производителя ЛС в перепрофилировании основан на обобщенных и структурированных научно-информационных данных, результатах маркетинговых и социологических исследований, опросах экспертов. В соответствии с выше изложенным, нами был построен алгоритм потенциальных для перепрофилирования действий и процедур в процессе клинических исследований ЛП (рисунок 34).



Рисунок 34 – Схема-алгоритм потенциальных действий и процедур для перепрофилирования ЛП в процессе клинических исследований

Как видно из предложенной схемы-алгоритма, уже на ранних этапах процесса клинических исследований ЛП для производителей имеется возможность повысить вероятность получения одобрения и осуществить необходимые регуляторные процедуры в рамках ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств». Пользуясь предложенным алгоритмом в качестве методического инструмента, фармацевтическим компаниям можно повысить скорость и результативность процесса перепрофилирования отложенного и находящегося на рынке ЛП. Дальнейшие действия фармацевтических компаний уже связаны с использованием результатов постмаркетинговых исследований.

4.2.2 Генерация логического маршрута разработки лекарственных препаратов на основе концепции перепрофилирования

С целью отражения последовательности реализации взаимосвязанных элементов, включенных в структуру сформированного концептуального базиса, нами было построено Древо маршрутного пути увеличения дохода фармацевтической компанией (рисунок 37). Получение дополнительной прибыли возможно за счет удлинения жизненного цикла лекарственного средства. Для его построения был использован метод морфологического анализа, представляющий собой соединение методов классификации и обобщения, позволившее путем

декомпозиции выявленной возможности пролонгации каждого из этапов жизненного цикла выделить, структурировать и детализировать все элементы концептуального базиса по принципам их функциональной значимости и выполняемой роли.

В представленной схеме (рисунок 35) отражены практически все предложенные нами основные структурные элементы концептуального базиса и последовательность их реализации с учетом не только внутренних, но и внешних факторов (конкуренции, рынка, специалистов, государственного регулирования и др.), что необходимо использовать при интеграции стратегических позиций основных участников и заинтересованных сторон в результативности постмаркетинговых исследований в области реперофилирования.

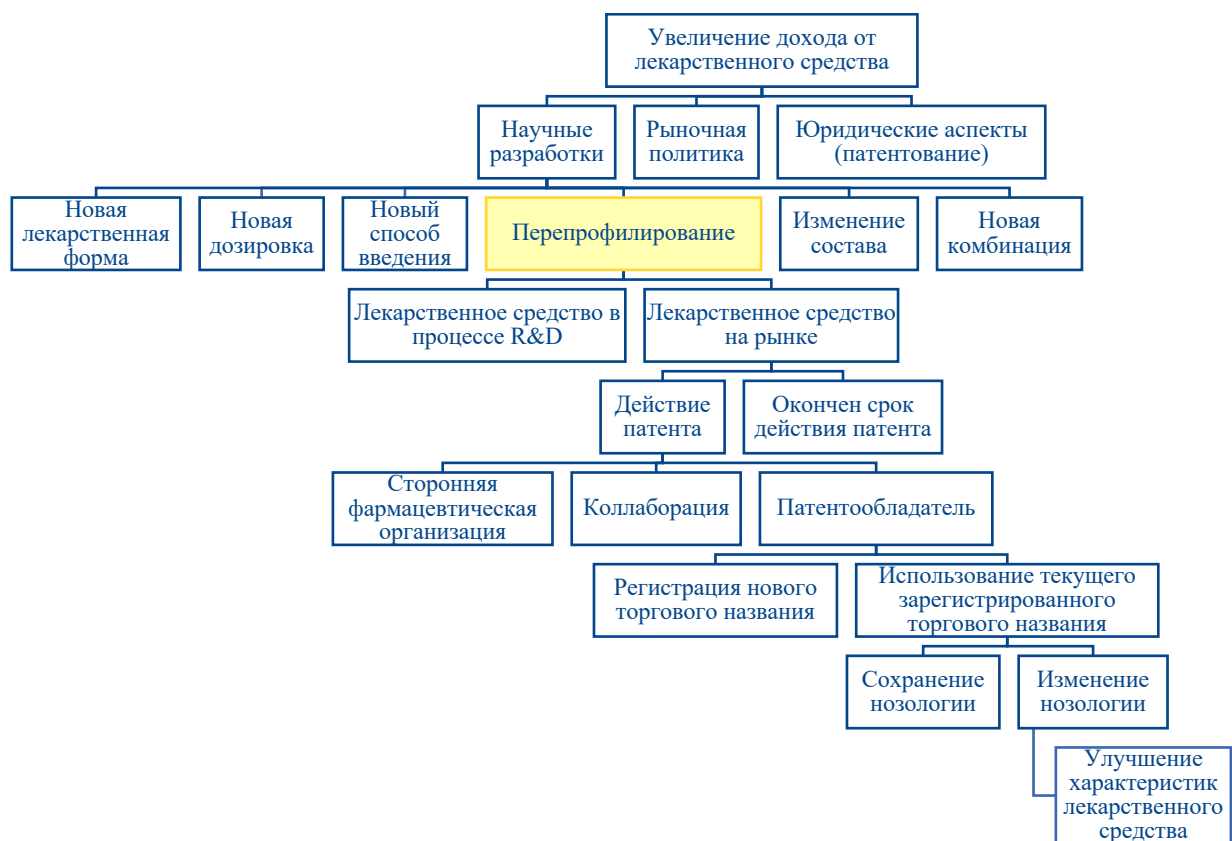


Рисунок 35 – Древо маршрутного пути возможностей получения дополнительной прибыли

Такая генерация логического маршрута заложила фундамент для дальнейшего построения иерархической модели оценки потенциала возможностей компаний в реперофилировании, в том числе и формирования

системы оценивающих параметров.

4.3 Разработка модели оценки потенциала в перепрофилировании

4.3.1 Обоснование иерархической структуры модели

Следуя правилам построения и реализации эффективной модели, изложенным в главе 2 (2.3 Формирование методического и понятийного аппарата), был обоснован основной принцип, определяющий состав ступеней модели и алгоритм их реализации. Исходя из сформулированной задачи: «Определить реальную возможность производителя в успешной разработке и реализации стратегии перепрофилирования», основным условием обеспечения реальности является четкая дифференциация научно обоснованных оценочных параметров по трем уровням иерархии, определяющая основной принцип реализации поэтапного алгоритма модели: целесообразность перехода от первой к каждой последующей ступени определяется в соответствии с предложенным алгоритмом и рассчитанными значениями соответствующих показателей. Получив отрицательные ответы на вопросы по соответствию *базисным параметрам (первого уровня)*, дальнейшее прохождение оценки не имеет смысла, т.к. отсутствуют ключевые основания для разработки стратегии перепрофилирования. При успешном прохождении первой ступени (положительных ответах) – далее на второй ступени предусмотрена уже более подробная (конкретная) балльная оценка наиболее *значимых финансово-экономических параметров (второго уровня)* и определение экономических возможностей разработки рациональной стратегии перепрофилирования по предложенной трех интервальной шкале. При положительных результатах, соответствующих значениям первым двум интервалам шкалы, после определения экономической перспективы проекта принимается решение об обоснованности перехода на третью ступень модели, позволяющую оценить степень его согласованности с общим бизнес планом фармацевтической компании.

Данный принцип не только отражает *суть поэтапного характера модели*, но и цель последовательного прохождения каждой из трех ступеней оценки.

Следуя представленному в главе 2 научному обоснованию выбора параметров оценки, в итоге проведенного анализа и синтеза был сформирован перечень, включающий в свой состав 40 параметров, наиболее полно характеризующих суть и перспективность процесса перепрофилирования, сгруппированных в 11 групп: медицинские, маркетинговые (рыночные), регуляторные, научно-информационные, финансово-экономические, коммуникационные, временные, технологические, производственные, правовые, стратегические. Такой многовекторный состав параметров охватывает практически все стороны процесса перепрофилирования и отражает комплексность оценки и интегративный характер проектируемой модели. С учетом многоаспектности характеристик для определения значимости каждого из показателей были привлечены специалисты компаний из различных отделов в качестве экспертов. Для обеспечения достоверности экспертное оценивание проводилось по стандартной процедуре.

Выбор экспертов для оценки степени значимости каждого из сформированного состава показателей рациональности стратегий перепрофилирования был произведен на основании расчета их числа по формуле (1).

Было отобрано 18 экспертов из числа специалистов, работающих в различных структурных подразделениях компаний-производителей ЛС. Состав подразделений, в которых работают специалисты, был определен по результатам проведенного опроса, которыми установлена достаточно высокая степень осведомленности и компетентности в вопросах перепрофилирования у работающих в шести основных структурных подразделениях (отделах) следующего профиля: научно-исследовательский (R&D), медицинский, коммерческий, фармацевтического производства, маркетинга и дистрибуции, по работе с регуляторными органами.

Далее была проведена экспертная оценка значимости каждого из 40

параметров оценки по предложенной таблице (Приложение А) по формуле (5).

Итоговое среднее значение было рассчитано путем определения простого среднего арифметического.

Для оценки меры согласованности мнений экспертов был рассчитан коэффициент конкордации Кендалла с учетом рангов по формуле (2), проверенный коэффициентом Пирсона по формуле (3), а также рассчитана корреляция по методу Спирмена по формуле (4) в программе IBM SPSS Statistics.

Все таблицы были заполнены экспертами в соответствии с предъявленными требованиями. В процессе обработки заполненных экспертами 18 оценочных таблиц нами был рассчитан средний вес каждого параметра с учетом проставленных ими значений самооценки. Итоговые значения представлены в Приложении Д.

Оцениваемые параметры являются несвязанными, высокая согласованность не является ожидаемой. Общий W Кендалла = 0,275. При этом, согласно формуле (3), расчетный критерий Хи-квадрат Пирсона равен 192,78. Критическое значение (табличное) Хи-квадрат Пирсона при значении степеней свободы $df=39$ и заданном уровне значимости 0,01 равно 62,4. Сравнение величин Хи-квадрат подтверждает, что коэффициент конкордации Кендалла считается значимым и не случайным, и полученные результаты могут быть использованы в дальнейших исследованиях.

Внутри группы экспертов существуют коалиции с высокой согласованностью мнений. Результат расчета коэффициента ранговой конкордации Кендалла с помощью IBM SPSS Statistics представлен ниже. Подробная статистика указана в Приложении Е. При $W \geq 0,5$ можно говорить о высокой согласованности мнений экспертов.

- 1) Научно-исследовательский (R&D) – W Кендалла = 0,774
- 2) Медицинский отдел – W Кендалла = 0,742
- 3) Отдел по работе с регуляторными органами – W Кендалла = 0,744
- 4) Коммерческий отдел – W Кендалла = 0,651
- 5) Отдел маркетинга и дистрибуции – W Кендалла = 0,661
- 6) Отдел фармацевтического производства – W Кендалла = 0,654

С помощью IBM SPSS Statistics был проведен кластерный иерархический анализ с целью выявления относительно однородных групп наблюдений по принимавшим в исследовании экспертам и по оцениваемым ими параметрам. Построены дендрограммы, отражающие кластерные связи (рисунок 36).

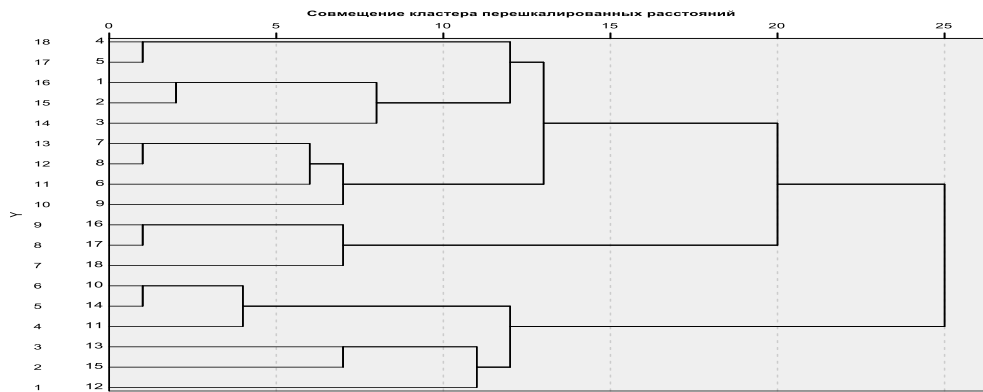


Рисунок 36 – Дендрограмма с использованием метода межгрупповых связей по экспертам

При участвовавших в опросе экспертах из шести разных департаментов компаний каждый из которых имеет собственные интересы и позицию оценивания, кластеризация среди экспертов наблюдается по 3 группам (рисунок 36), что указывает на имеющуюся согласованность мнений.

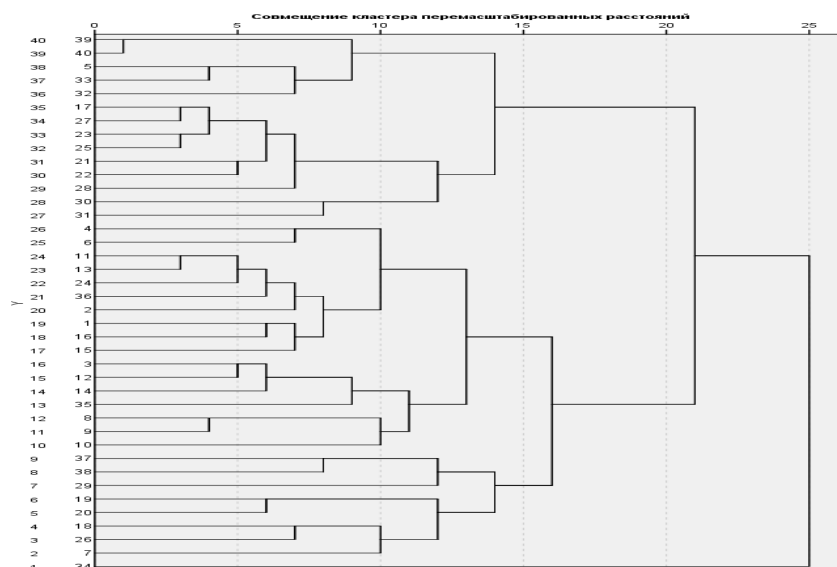


Рисунок 37 – Дендрограмма с использованием метода межгрупповых связей по параметрам

Исходя из дендрограммы (рисунок 37) видно что все параметры можно разделить на два основных кластера. При этом параметр №34 (Наличие GMP

РФ/ЕАЭС) согласно оценкам экспертов проявляет меньшую корреляцию и присоединяется к остальным 39 параметрам последним.

Таким образом, в результате статистической обработки данных экспертной оценки значимости каждого из 40 показателей с помощью IBM SPSS Statistics было доказано, что полученные результаты являются достоверными и могут быть использованы для дальнейшего распределения параметров по уровням иерархии.

4.3.2 Формирование иерархии параметров оценки

В соответствии с основным принципом построения модели, предусматривающим ее многоступенчатый характер, на основе сформированного перечня всех параметров оценки с рассчитанной величиной их весовой значимости, была проведена дифференциация их по трем уровням иерархии. В структуру базисных параметров (первого уровня) целесообразным было заложить самые важные, получившие наиболее высокие значения в результате экспертной оценки показатели. Структура параметров второго уровня иерархии формировалась с учетом реалий большинства российских производителей ЛС, имеющих ограниченные финансовые возможности, с целью определить экономическую перспективу проектируемого перепрофилирования. В основу параметров третьего уровня заложены показатели, отражающие согласованность проекта с общим бизнес-планом компании.

Следуя вышеизложенному, первоначально из общего перечня параметров с указанным значением весовой их значимости нами был проведен отбор наиболее значимых по величине рассчитанного среднего значения, руководствуясь принципом Парето. Исходя из того, что 80% от максимальной величины (8 баллов) составляет 6,4 балла, были выделены топ 8 параметров, набравшие наивысшие средние баллы:

- 1) Потребность в лекарственном препарате;
- 2) Экономическая выгода проекта;
- 3) Достаточность научных данных;

- 4) Временные затраты на перепрофилирование;
- 5) Патентная защита;
- 6) Возможность коллаборации (сотрудничества);
- 7) Возможность государственной регистрации;
- 8) Новый/дополнительный целевой сегмент потребителей.

Для окончательного формирования научно обоснованного перечня параметров первого уровня была использована классическая модель маркетинга 4Р, согласно которой, основными характеристиками товара являются продукт, цена, продвижение, таргетная аудитория. Концепция маркетинга вполне применима к исследуемому процессу перепрофилирования в силу его сути, отражающей изменение показателя у ЛП, уже представленного на рынке в качестве товара.

С этих позиций **в структуру базисных параметров (первого уровня)** были заложены следующие **характеристики**: (1) существующий лекарственный препарат, (2) новую восприимчивую целевую аудиторию, (3) одобрение регуляторных органов и (4) экономически обоснованную цену (экономически обоснованный проект), возможную для утверждения. Взяв за основу данную модель для формирования перечня базисных параметров оценки, нам тем не менее потребовалось дать их уточнение и детализацию: полученные на промежуточных этапах нашего исследования результаты и требования № 61-ФЗ дают основание для уточнения и детализации: 1) *лекарственный препарат* – это главный объект перепрофилирования, при этом, возможно использовать как существующий одобренный препарат, так и молекулы на поздних стадиях исследований, когда уже доказана безопасность; 2) *целевая аудитория* – необходимое условие для перепрофилирования - промежуточные и конечные потребители должны иметь медицинскую потребность в использовании ЛП по новому целевому показанию; 3) *нормативное утверждение* – в силу особенности ЛП как товара, согласно действующему законодательству существуют стандартные процедуры, необходимые для получения одобрения регуляторного органа. ЛП должен пройти все этапы клинических исследований, при этом не

исключается возможность его отклонения на ранних стадиях исследований, что порождает риски. При принятии решения регуляторными органами могут быть учтены также такие данные, как размер целевой аудитории населения, медицинская потребность, научные доказательства, географическое распределение и др. 4) *экономическая выгода* - особенности ЛП как товара также вносят свои коррективы в действие законов рыночной экономики. Чаще всего осуществляется перепрофилирование рецептурных препаратов, в том числе включенных в перечень ЖНВЛП, ценообразование которых регулируется государством. Вместе с тем, цена не только тесно связана с текущими потребностями и спросом, но и со стоимостью альтернативного лечения и возможностью снижения затрат на лекарственную терапию.

Исходя из изложенного содержания характеристик базисных параметров (первого уровня), можно заключить, каждый из параметров является критически важным, и несостоятельность любого из них приводит к невозможности и нерациональности начала процесса разработки стратегии перепрофилирования. На этом основании был определен подход к построению алгоритма реализации первой ступени модели и соответствующему заключению о целесообразности перехода на следующий, второй уровень оценки.

Для осуществления такого перехода из имеющегося общего перечня параметров с учетом экспертной оценки их значимости нами были отобраны параметры *второго уровня иерархии*, позволяющие определить экономическую перспективу проектируемого перепрофилирования. Отобранные 24 параметра были сгруппированы по смысловому содержанию в следующие три блока: (1) требуемые инвестиции, (2) экономическая выгода и (3) срок окупаемости проекта. Учитывая вариативность значений параметров второго уровня иерархии и важность экономической составляющей в перспективности разрабатываемой стратегии перепрофилирования, нами разработана адаптационная мультицентровая форма оценочной таблицы, полностью отражающая перечень оцениваемых параметров второго уровня в разрезе каждого из трех блоков (таблица 13).

Таблица 13 – Оценка фармацевтической компанией параметров второго уровня

№	Параметр	Вес параметра	Оценка (1-8 баллов)	Параметр	Вес параметра	Оценка (1-8 баллов)	Параметр	Вес параметра	Оценка (1-8 баллов)
I. Оценка параметров экспертами.									
	Срок окупаемости проекта			Необходимые инвестиции			Экономическая выгода		
1	Достаточность научных данных	8		Изменение дозировки	5		Ориентировочный спрос	4	
2	Длительность клинических исследований	5		Изменение периода полувыведения	4		Конкурентная среда (широкая или узкая группа конкурентов)	5	
3	Возможность государственного финансирования	5		Изменение лекарственной формы и/или пути введения	6		Ожидаемая прибыль проекта	6	
4	Активность всероссийского союза пациентов	3		Длительность и периодичность курса лечения	5		Патентная защита	7	
5				Особые условия логистики	1		Реинвестиции	3	
6				Смена профиля специальности врачей	3		Регламентация отпуска, определение статуса ЛП (орфандность и др.)	5	

Продолжение Таблицы 13

7		Маркетинговое сопровождение ЛП	4		Возможность коллаборации (сотрудничества)	6	
8		Территориальная распространенность заболеваемости	3		Расчет количества доз на пациента в год	6	
9		Стоимость клинических исследований	7		Новый/дополнительный целевой сегмент потребителей	7	
10		Производственные издержки	6				
11		Возможность государственной регистрации	7				
II. Расчет общего балла		(Значение А)	Общий балл		(Значение В)	Общий балл (Значение С)	
\sum Вес параметра i * Оценка i							
Сумма значений А+В+С. Сравнить значение с диапазонами в таблице 15.							

Вес каждого параметра был определен исходя из итоговых средних значений параметров, вошедших в оценочную таблицу второго уровня модели, основываясь на средних оценках экспертов.

Минимальный балл был присвоен параметру «Особые условия логистики» – 2,058, а максимальный параметру «Достаточность научных данных» – 6,185.

Беря в основу указанный интервал, составляем оценочную шкалу по ранее выбранному диапазону оценки от 1 до 8 баллов (таблица 14).

Таблица 14 – Оценочная шкала веса параметров

Вес параметра, балл	1	2	3	4	5	6	7	8
Шкала	≤ 2,058	2,059-2,745	2,746-3,433	3,434-4,121	4,122-4,809	4,81-5,497	5,498-6,184	≥ 6,185

Общие результаты оценки экономической перспективы перепрофилирования по всем входящим в состав трех блоков параметров второго уровня иерархии далее необходимо сопоставить с параметрами, отражающими согласованность проекта с маркетинговой стратегией фармацевтической компании. С этой целью предложены *параметры третьего уровня иерархии*: портфель нозологий, с которыми работает компания, видение бизнес стратегии, что положено в основу разработки содержания и алгоритма реализации третьей ступени модели.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, нами была сформирована иерархия параметров, включающая три уровня: что определило число ступеней модели оценки: первую, вторую и третью.

4.3.3 Последовательная реализация трех ступеней модели

Алгоритм реализации первой ступени модели по базисным параметрам 1

уровня не предусматривает выполнения производителями балльной оценки каждого в отдельности параметра в силу ее нецелесообразности, что четко прослеживается на схеме-алгоритме, представленной на рисунке 38.



Рисунок 38 - Алгоритм реализации первой ступени модели по базисным параметрам 1 уровня

Как видно на рисунке 38, при наличии ЛП и потенциальной медицинской востребованности в его новых показаниях, имеют место риски, связанные с прохождением доклинических и клинических исследований и необходимостью получения положительного заключения профильных государственных органов. Только положительные ответы на первые шесть вопросов определяют необходимость перехода ко второй ступени оценки с целью определения финансово-экономической результативности проектируемого производителем ЛС перепрофилирования.

На второй ступени модели предусмотрена балльная оценка производителями параметров второго уровня. Соответственно, от специалиста компании, участвующей в оценке перспективности проекта перепрофилирования, на данном этапе требуется проставить оценку выполнения каждого конкретного

параметра по 8-балльной шкале и определить итоговую величину (с учетом установленной по результатам проведенной экспертной оценки значимости каждого параметра). Так как по результатам оценки параметров на второй ступени модели компания может принять решение о целесообразности перехода на заключительную, третью ступень, нам потребовалось разработать соответствующую интервальную шкалу подведения итогов данного этапа. Нами рассчитано, что итоговый балл по оценке всех параметров второго уровня, исходя из его максимального значения по всем параметрам, составляет 968. Предлагается сохранить уже использованный на предварительном этапе принцип определения проходного балла - более 80% от максимально возможного, в качестве основы формирования шкалы оценки для определения целесообразности инвестирования в проект репрофилирования и далее следующий интервал отличается на 10%. Разработанная шкала оценки содержит три интервала (таблица 15).

Таблица 15 – Шкала оценки результатов второй ступени модели

Интервал	Баллы	Процент от максимально возможного	Целесообразность продолжения оценки (Действие)
1	774 - 968	> 80%	Обоснованный переход на третью ступень оценки
2	678 - 773	> 70%	Более детальный анализ и принятие решения о переходе на следующую ступень
3	121 - 677	< 70%	Остановка оценки в связи с нецелесообразностью

Как видно в таблице 15, значения итогового балла, соответствующие первому и второму интервалам шкалы, дают основания компании для перехода к третьей ступени модели. Значения, соответствующие третьему интервалу, предполагают остановку процесса оценки в связи с экономической нецелесообразностью.

Производителям ЛС предоставляется возможность усовершенствовать доходность активов. Поскольку риск неудачи стратегии репрофилирования

увеличивается с изменением продукта (ЛП), а изменение показаний потребует больших инвестиций с низкой маржой в конце жизненного цикла ЛП, то более высокую оценку получают варианты, не нуждающиеся в больших изменениях.

При наличии нескольких вариантов перепрофилирования следует провести оценку для каждого из них и рекомендуется выбрать тот, который наберет наибольшее количество баллов (таблица 16).

Таблица 16 – Пример оценки с несколькими вариантами для перепрофилирования

Компетенция (отдел)	Оцениваемый фактор	Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3
Маркетинг	...	X	Y	Z
...	...	A	B	C
...	...	Общий балл:	Общий балл:	Общий балл:

После определения экономической перспективы проекта перепрофилирования предусмотрено определение его согласованности с общим бизнес-планом и маркетинговой стратегией компании с использованием параметров третьего уровня. Алгоритм реализации третьей ступени модели представлен на рисунке 39.



Рисунок 39 – Алгоритм реализации третьей ступени модели оценки

Как видно на рисунке 39, при положительных ответах на поставленные вопросы компания имеет все реальные шансы на достижение высокой степени рациональности при разработке стратегий перепрофилирования («зеленые стрелки»). Но даже при отрицательных ответах с учетом успешного прохождения двух предыдущих ступеней модели у производителя есть шансы на поиск и реализацию имеющихся резервов.

В результате предложенная трехуровневая модель оценки возможностей успешного перепрофилирования представляет собой комбинацию флоучарта и матриц с акцентом на экономическую выгоду и временные затраты.

Многоступенчатый характер предложенной модели оценки направлен на повышение эффективности использования производителем ЛС, как правило, лимитированных ресурсов, при этом оценивая свои реальные возможности. Следуя алгоритму последовательной реализации предложенной модели, уже на первой ступени компания либо продолжает оценку, либо прекращает ее. Производители с достаточным потенциалом переходят на следующую, вторую ступень и, используя имеющиеся величины весовой значимости оцениваемых параметров (оценка экспертов), применительно к значениям своих характеристик, могут принять решение о целесообразности перехода на заключительную, третью ступень.

Теоретическая и прикладная значимость использования предложенной модели в том, что ее структура, иерархическая система параметров и содержание позволяют компаниям собирать, дополнять, анализировать, структурировать, цифровизировать, актуализировать имеющиеся данные и оценивать свой потенциал по выявлению новых клинических данных ЛП. Модель может быть модифицирована путем расширения параметров и дальнейшей адаптации с учетом интересов конкретной компании в области разработки рациональной стратегии перепрофилирования. Каждому пользователю модели рекомендуется адаптировать ее под собственные цели, задачи и видение.

Данная модель включена нами в Методические рекомендации для фармацевтических компаний, которые получили внедрение в практическую

деятельность (Приложение Ж).

4.4 Методическая основа интеграции стратегических позиций всех заинтересованных в результативности процесса перепрофилирования субъектов

Алгоритм поэтапной реализации представленной выше модели в наглядной форме отражает важность результативности постмаркетинговых исследований в области перепрофилирования для производителей ЛС в экономическом отношении. Наряду с этим, в процессе формирования состава ключевых параметров оценки было отмечено, что они учитывают также социальное воздействие на общество. Фармацевтические компании, направляя процесс перепрофилирования в сторону поиска новых показаний ЛП для областей фармакотерапии с высокими неудовлетворенными медицинскими потребностями, имеют реальные возможности обеспечить более быстрый доступ пациентов к возможной жизненно важной медицинской и фармацевтической помощи. Бесспорно, что обнаружение нового показания к применению уже зарегистрированного ЛП имеет колоссальное значение для потребителей, обеспечивая добавленный терапевтический эффект.

Вместе с тем, состав заинтересованных сторон гораздо шире. Анализ результативности процесса разработки ЛП в разрезе его основных этапов показал, что специалисты из фармацевтических компаний совместно с учеными могут внести весьма взаимодополняющий вклад в перспективы перепрофилирования. Биотехнологические компании, имеющие ценные библиотеки химических соединений, не прошедших проверку или отложенных лекарств-кандидатов, и непосредственный опыт в области клинических разработок, могут предоставить доступ к технологиям скрининга, которые трудно приобрести и поддерживать для большинства академических учреждений. Тщательная регистрация случаев выявления нового фармакологического эффекта в сочетании с применением цифровых технологий могут помочь быстро их идентифицировать и быть

действенным способом непосредственного сбора и доказательства соответствующих гипотез.

В соответствии с академической свободой и пользуясь ее преимуществами, трансляционные исследования в академических кругах предлагают стимулы нового сотрудничества и объединения фундаментальных ученых с клиницистами в различных дисциплинах. Вместе с тем, недостаточная интеграция с фармацевтическими науками может иметь негативные последствия в виде различных рисков. К имеющим место ограничениям можно отнести отсутствие экспертов по правовым вопросам, связанным с перепрофилированием препаратов.

В свою очередь, правительственные учреждения и организации располагают инструментами для выработки решений в целях преодоления некоторых правовых и коммерческих барьеров, с которыми сталкиваются проекты по перепрофилированию. Модели открытого сотрудничества, объединяющие академические организации с частными партнерами (некоммерческими организациями и промышленностью), открывают экономически эффективные возможности для использования отложенных проектов и модернизации ассортиментных портфелей производителей. Особые перспективы в области перепрофилирования открываются в поиске препаратов для лечения орфанных заболеваний, когда экономическое обоснование неблагоприятно. В этом случае подразумеваются другие формы выгоды, такие как корпоративная социальная ответственность и, как следствие, повышенная социальная осведомленность и ответственность фармацевтических компаний. В сфере медицины и фармации появляются новые модели сотрудничества заинтересованных сторон, включая новые источники финансирования, венчурные капиталы, государственное финансирование и некоммерческие организации.

Таким образом, очевидно, что в итоге должны быть интегрированы интересы всех выше перечисленных сторон. Исходя из их состава и выполняемой роли, с учетом приведенной в главе 2 их интерпретированной характеристики, была выполнена структурно-векторная адаптация классической модели анализа пяти конкурентных сил по Майклу Портеру применительно к исследуемому процессу. В

результате процесса адаптации с учетом их стратегических позиций все задействованные в процессе перепрофилирования субъекты и объекты были структурированы в пять групп стратегических сил и в соответствии с принципом построения модели Портера, определены направления их взаимодействия и взаимовлияния на общую ситуацию. Предложенная нами адаптированная модель Портера рекомендуется в качестве *методической основы* интеграции стратегических позиций всех заинтересованных в результативности процесса перепрофилирования участников (рисунок 40).

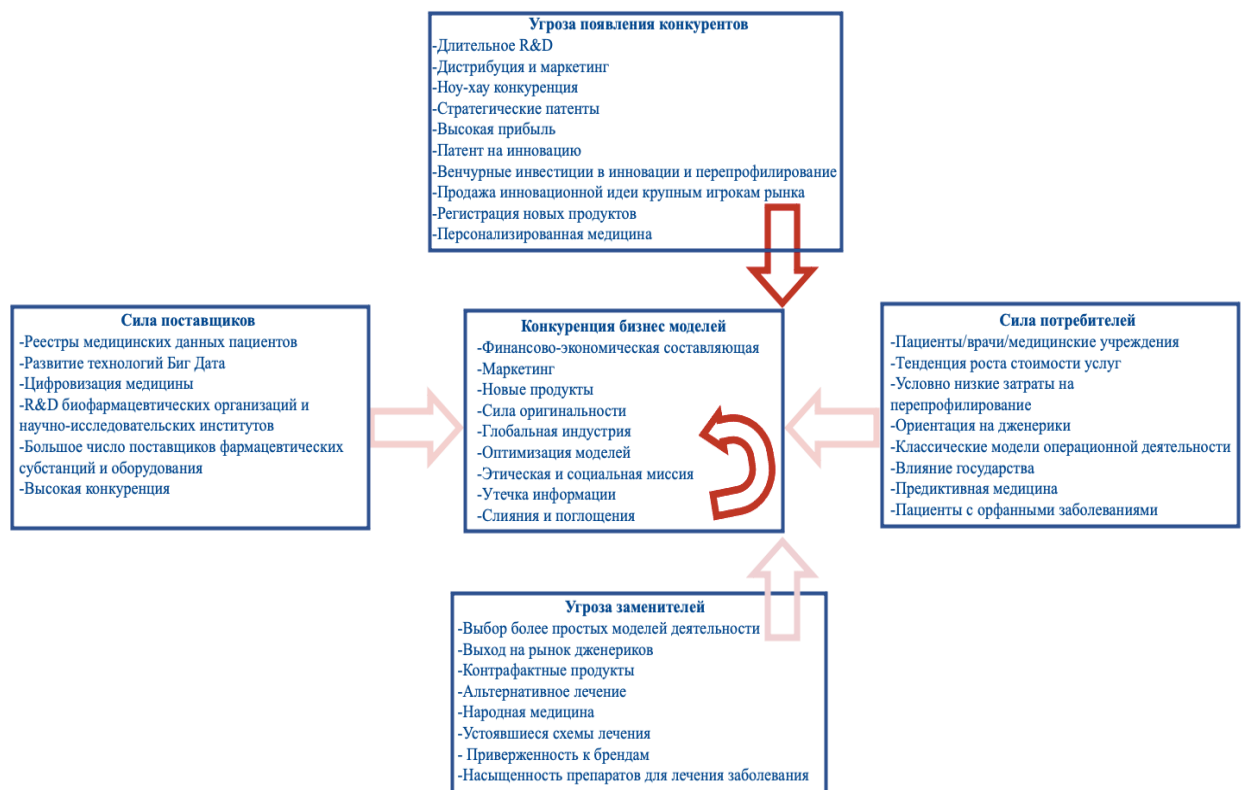


Рисунок 40 – Адаптированная к процессу перепрофилирования модель «Пять сил Портера»

Из рисунка 40 очевидно, что перепрофилирование открывает перспективы и отражает интересы всех заинтересованных сторон: производителей как бизнес-субъектов, департаментов здравоохранения как органов государственного регулирования, ученых как исследователей и разработчиков в исследуемой области, врачей как промежуточных потребителей ЛП и конечных потребителей - пациентов. Представленная

структура адаптированной классической модели Портера также содержит пять блоков, содержание которых отражает специфику фармацевтического сектора экономики и детализирует состав каждой входящей компоненты, влияющей на оценку стратегического положения компании в отрасли, совмещенного с потенциальной фокусировкой на перепрофилирование лекарственных препаратов. Транспарентный анализ взаимосвязи входящих «пяти сил» формирует информационную основу о составе влияющих на динамику фармацевтического сектора экономики факторов и диагностике вектора направления операционной стратегии бизнеса на получение финансовой прибыли при установленных параметрах. На схеме очевидно, что содержание блоков «Сила поставщиков», «Угроза появления конкурентов», «Угроза заменителей», «Конкуренция бизнес-моделей» отражает актуальность вектора развития дженерикового ассортиментного портфеля фармацевтических компаний в сторону дженериков с учетом ограниченных финансовых возможностей, что создает предпосылки для фокусировки на нетрадиционные подходы к разработке лекарственных препаратов, включая перепрофилирование.

В процессе адаптации модели были выявлены и подчеркнуты наиболее существенные особенности, характеризующие позиции задействованных и заинтересованных в результативности перепрофилирования участников:

- наибольшее значение имеет внутренняя конкуренция среди производителей ЛС, определяющая векторы развития бизнеса и выбор модели инвестирования;
- наиболее слабое влияние оказывает сила потребителей в силу того, что фармацевтическая индустрия является уникальной, так как покупатели практически не влияют на ценообразование продукции.

С целью более четкого обозначения структурного состава всех заинтересованных в положительных результатах перепрофилирования участников построена схематичная пирамида (рисунок 41), на которой показана взаимосвязь субъектов системы интеграции стратегических позиций.

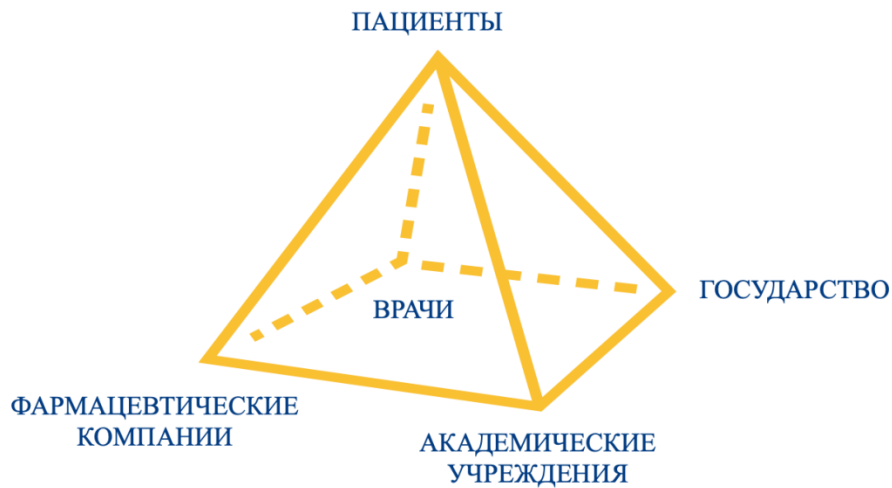


Рисунок 41 – Пирамида взаимоотношений заинтересованных сторон в процессе перепрофилирования

Суть построенной пирамиды состоит в том, что на вершине пирамиды взаимоотношений находятся пациенты, оказывающие наиболее слабое влияние на выбор производителями стратегии перепрофилирования, но наиболее заинтересованные в ее результатах. Для потребителей, в том числе и промежуточных, перепрофилирование обеспечивает расширенный доступ к ЛП с известными профилями безопасности. Для фармацевтических компаний – это снижение рисков, денежных и временных затрат, увеличение прибыли. Государственное регулирование в сфере обращения ЛС компенсирует недостатки рыночных механизмов. Академические учреждения, разрабатывая новейшие технологии, могут обеспечить качественный скачок в области обнаружения новых показаний к применению ЛП. Данная пирамида может служить основой для определения эффективных коммуникаций между всеми заинтересованными в продуктивном процессе перепрофилирования сторонами.

Построенная интегративная модель оценки потенциала производителей ЛС, адаптированная модель Портера и представленная пирамида взаимоотношений заинтересованных сторон в процессе перепрофилирования дают подтверждение тому, что оценка результативности постмаркетинговых исследований в области перепрофилирования должна носить комплексный характер и проводиться с учетом ценности для потребителей, социальной ответственности, медико-экономической и финансовой эффективности, что по своей сути определило

структуру и содержание методического подхода в соответствии с целью диссертационной работы.

Таким образом, в результате интеграции научно-концептуальных и экспериментальных результатов исследования нами сформирован методический подход к определению результативности постмаркетинговых исследований по выявлению новых медицинских показаний ЛП на основе предложенной модели оценки потенциала компании в области перепрофилирования и адаптированной модели Портера, алгоритм реализации которого в наглядной и компактной форме отражает его содержание и последовательность реализации основных компонент (рисунок 42).



Рисунок 42 – Блок-схема методического подхода к определению результативности постмаркетинговых исследований по выявлению новых медицинских показаний ЛП

Заключение по главе 4

Для окончательного подтверждения выдвинутой гипотезы и завершения реализации поставленной цели была осуществлена интеграция концептуально-научных и экспериментальных результатов проведенного исследования.

В итоге анализа, систематизации и структурирования промежуточных результатов исследования, представленных в предыдущих главах, и синтеза их с использованием методологии моделирования разработаны научно-методические основы выявления и реализации потенциала производителя ЛС в области перепрофилирования. Составлены перечень потенциальных препаратов-кандидатов для перепрофилирования и рекомендуемая схема их отбора. Сформирован научно-концептуальный базис, на котором построен и реализован методический подход к разработке рациональной стратегии перепрофилирования: представлена информационно-методическая основа (краткое резюме процесса от открытия молекулы до регистрации и вывода на рынок, ключевые принципы теории жизненного цикла, проектирование методического инструмента (блок-схемы) выбора наиболее приоритетных методов перепрофилирования, а также способа реализации структурных компонент алгоритма путем генерации логического маршрута разработки ЛП.

Обоснованы и представлены основные компоненты и элементы структуры модели оценки потенциала производителя ЛС в области перепрофилирования. Дано научное обоснование формирования системы, включающей 40 параметров оценки потенциала, дана их характеристика и составлена базовая схема поэтапного подхода к выявлению возможностей для перепрофилирования, что подчеркивает ее интегративный характер. На основе проведенной экспертной оценки и статистической обработки ее результатов определена значимость каждого оцениваемого показателя, осуществлено распределение их по трем уровням иерархии и определена роль каждого иерархического уровня, что определило трехступенчатую структуру модели. Спроектированы алгоритмы реализации каждой ступени модели с учетом степени важности соответствующих ей параметров оценки. Первый этап оценки принципиально отражает физическую и юридическую составляющие, определяющие существование объекта (ЛП или препарата-кандидата) и возможность положительного финализирования процесса утверждения лекарственного препарата в регуляторных органах. Второй этап предусматривает, главным образом, финансовую составляющую оценки,

являющейся категоричной для любой коммерческой организации, основная цель которой – получение экономической прибыли. Предложена интервальная шкала оценки для определения экономической перспективы проекта перепрофилирования результатов на второй ступени модели по сумме значений соответствующих ей показателей с учетом их статистически доказанной весовой значимости, позволяющая каждой отдельной компании определить реальные возможности перехода к заключительному, третьему этапу оценки по определению согласованности с общим бизнес-планом.

С учетом того, что фармацевтические компании, как правило, имеют в распоряжении ограниченный объем ресурсов, данная модель рекомендована для практического использования в методических целях как относительно простой базовый инструмент для отделения проектов, имеющих потенциал, от тех, которые являются бесперспективными. С этой целью разработаны Методические рекомендации для фармацевтических компаний.

Для формирования методической основы интеграции стратегических позиций всех заинтересованных в результативности процесса перепрофилирования участников осуществлена адаптация классической модели анализа конкурентных сил по Портеру. Составлена соответствующая схема-модель, дана интерпретация содержания и подчеркнуты наиболее существенные характеристики и особенности, отражающие возможности использования ее в качестве одной из составляющих основ комплексного подхода к оценке результативности постмаркетинговых исследований ЛП по выявлению новых клинических данных.

В соответствии с целью диссертационного исследования в итоге интеграции его концептуально-научных и экспериментальных результатов сформирован методический подход к комплексной оценке результатов постмаркетинговых исследований ЛП по выявлению новых клинических данных, базирующийся на методологии моделирования, структура и алгоритм реализации которого представлены в виде блок-схемы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволили нам сделать следующие **общие выводы:**

1. Выполнен анализ основных характеристик фармацевтического рынка Российской Федерации в сравнении с общемировыми тенденциями, в процессе которого установлено, что к наиболее характерным особенностям отечественного рынка относятся следующие: при росте за годы нового тысячелетия общего объема в пять раз отмечается довольно низкая степень наполнения по номенклатуре (всего в полтора раза); большую часть продуктовых портфелей российских производителей составляют низкорентабельные дженерики; на новые разработки выделяется в среднем в год не более 1-2% выручки. Сложившиеся тенденции частично повторяют общемировые, где также происходит снижение темпов роста сегмента оригинальных препаратов при одновременном увеличении их в сегменте дженериков, замедление среднегодового темпа роста затрат на процессы R&D. Вместе с тем, несмотря на то, что затраты на R&D крупных мировых фармацевтических производителей составляют в среднем от 17% до 25% от объема продаж за год, что позволяет им иметь в портфелях более половины инновационных лекарственных препаратов, их доход от R&D за последние 10 лет снизился в 5 раз. В условиях коронавирусной пандемии отмечен резкий рост потребности систем здравоохранения всех стран, включая Российскую Федерацию, в новых лекарственных препаратах с заданными свойствами и сокращении сроков их введения в медицинскую практику. В связи с этим обоснована перспективность распространения накопленного общемирового опыта в перепрофилировании, позволяющего сократить временные и финансовые затраты на разработку путем выявления новых медицинских показаний у уже зарегистрированных лекарственных препаратов. Обобщенная на данном этапе исследования научная и аналитическая информация позволила обосновать актуальность научно-методического решения организационно-экономических задач по оценке целесообразности разработки производителями лекарственных средств стратегий перепрофилирования и была использована в качестве вектора

определения цели и концепции диссертационной работы.

2. Проведен структурно-функциональный анализ процесса разработки лекарственных препаратов, начиная от поиска перспективных соединений, проведения доклинических и клинических исследований, включая пострегистрационную фазу, с отражением итогов каждого этапа. В процессе структуризации и дифференциации расходов и причин отклонения препаратов-кандидатов установлено, что практически четверть всех затрат приходится на научные лабораторные и доклинические исследования, при этом по критерию безопасности приостанавливаются исследования до 30% лекарственных средств, что является существенным основанием для подтверждения преимуществ перепрофилирования, включая значительное снижение риска отказа, благодаря утвержденному регулирующим органом профилю безопасности. Раскрыты существенные возможности IV фазы клинических исследований по оптимизации затрат на разработку, а также по интеграции позиций специалистов, потребителей, производителей, государственных структур, регуляторов, заинтересованных в оптимизации фармакотерапии.

3. В результате проведенного SWOT-анализа по данным социологического опроса специалистов фармацевтических компаний, совмещенным с информацией из наиболее значимых по данной теме научных источников, получены подтверждения того, что преимущества перепрофилирования гораздо шире угроз, так как они раскрывают потенциальные возможности более полного обеспечения лекарственного покрытия потребностей современной медицины и способствуют интеграции интересов довольно большого состава юридических и физических лиц, вовлеченных в исследуемый процесс. К наиболее характерным преимуществам перепрофилирования респондентами были отнесены такие, как наличие резервов сокращения сроков разработки и возврата вложенных средств при одновременном удлинении жизненного цикла препарата. Построенная стратегическая матрица SWOT-анализа дает основание заключить, что успех разрабатываемых компаниями стратегий зависит от многих факторов и должен оцениваться комплексно с учетом не только медицинских, но и маркетинговых,

регуляторных, научно-информационных, финансово-экономических, коммуникационных, производственных, правовых и других аспектов, что послужило ориентиром для формирования основных параметров определения степени наличия у каждого производителя реальных возможностей для участия в перепрофилировании.

4. Спроектирована и апробирована интегративная трехступенчатая модель оценки реального потенциала компании-производителя лекарственных средств для определения целесообразности и степени рациональности разработки стратегий перепрофилирования. С использованием метода экспертных оценок была научно обоснована и сформирована система параметров из 40 показателей и осуществлено их распределение по трем уровням иерархии, что определило интегративный характер и трехступенчатую структуру модели. Обоснован основной принцип реализации поэтапного алгоритма модели: целесообразность перехода от первой к каждой последующей ступени определяется в соответствии с предложенным алгоритмом и рассчитанными значениями соответствующих показателей. На первой ступени после оценки производителем своей исходной позиции по значениям базовых параметров принимается решение об определении экономической перспективы перепрофилирования. На второй ступени модели по сумме значений соответствующих ей показателей с учетом их статистически доказанной весовой значимости рассчитывается общая сумма и в соответствии с предложенной интервальной шкалой оценивается финансовая составляющая потенциала и целесообразность перехода на третью ступень: при относительном значении общего показателя более 80% от максимально возможного переход обоснован; при значении более 70% - требуется более детальный анализ для принятия решения о переходе на третью ступень; при значении менее 70% - рекомендуется приостановка оценки в связи с экономической несостоятельностью. Спроектированные алгоритмы реализации каждой ступени модели дают основания менеджменту компаний в зависимости от величины рассчитанных показателей определить целесообразность перехода от одного этапа к следующему, более детализированному, и, в целом, к итоговой оценке

собственного потенциала для разработки безубыточной стратегии перепрофилирования, что обеспечивает определенную степень рациональности принимаемых управленческих решений.

С целью более полной реализации выявленных возможностей постмаркетинговых исследований сформирована методическая основа интеграции позиций заинтересованных в результативности перепрофилирования субъектов путем структурно-векторной адаптации классической модели анализа конкурентных сил по Портеру. Адаптированная модель отражает специфику фармацевтического сектора экономики и детализирует состав каждого входящего блока, влияющего на оценку стратегического положения компании в отрасли, совмещенного с потенциальной фокусировкой на перепрофилирование лекарственных препаратов. В процессе адаптации были выявлены и подчеркнуты наиболее существенные позиции включенных в модель субъектов: наиболее сильное влияние оказывает конкуренция среди производителей лекарственных средств, определяющая векторы развития бизнеса и выбор модели инвестирования; наиболее слабое влияние оказывают потребители в силу того, что они практически не влияют на ценообразование продукции фармацевтической индустрии.

5. Построенная интегративная модель оценки потенциала производителей ЛС, адаптированная модель Портера и представленная пирамида взаимоотношений заинтересованных сторон в процессе перепрофилирования дают подтверждение тому, что оценка результативности постмаркетинговых исследований в области перепрофилирования должна носить комплексный характер и проводиться с учетом ценности для потребителей, социальной ответственности, медико-экономической и финансовой эффективности, что, определило структуру и содержание методического подхода в соответствии с целью диссертационной работы. В итоге интеграции концептуально-научных и экспериментальных результатов проведенного исследования была подтверждена выдвинутая гипотеза и в соответствии с его целью предложены структура и алгоритм реализации методического подхода к определению результативности постмаркетинговых

исследований по выявлению новых медицинских показаний у зарегистрированных лекарственных препаратов. Блок-схема данного методического подхода включает в себя состав и последовательность реализации шести основных блоков: формирование структурных элементов концептуального базиса научно-методических основ и трактовка их содержания; проектирование алгоритма реализации концептуального базиса; обоснование и формирование структуры модели и иерархической системы параметров оценки потенциала фармацевтической компании в перепрофилировании; разработка алгоритма последовательной реализации трех ступеней модели; разработка и внедрение методических рекомендаций по разработке рациональной стратегии перепрофилирования; моделирование интеграции стратегических позиций всех заинтересованных в результативности процесса перепрофилирования участников.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, А. Искусственный интеллект в медицине [Электронный ресурс] / А. Алексеева // ХХ2ВЕК. — 2017. — Режим доступа: <https://22century.ru/popular-science-publications/artificial-intelligence-in-medicine> (дата обращения: 08.04.2019)
2. Багиев, Г. Л. Маркетинг / Г. Л. Багиев, В. М. Тарасевич, Х. Анн. — Санкт-Петербург : Питер, 2007. — 736 с.
3. Багиев, Г.Л. Проблемы Маркетинга. Логистика. / Г. Л. Багиев, М. Б. Яненко, М. Е. Яненко // Проблемы современной экономики. — 2017. — 2 (62). — С. 127-132.
4. Бараз, В. Р. Использование MS Excel для анализа статистических данных / В. Р. Бараз, В. Ф. Пегашкин. — Нижний Тагил : Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина. — 2014. — 182 с.
5. Баринов, А.Н. Эволюция лекарственных препаратов сквозь призму креацианизма / А.Н. Баринов, К.А. Махинов, Т.А. Щербоносова // Эффективная фармакотерапия. — 2016. — №36. — С. 6-13.
6. Белоусов, Д.Ю. Пострегистрационные клинические исследования / Д.Ю. Белоусов // Качественная клиническая практика. — 2017. — № 1. — С. 20–23.
7. Белоусов, Д.Ю. Стоимость разработки инновационных лекарственных средств [Электронный ресурс] / Д.Ю. Белоусов // Центр фармакоэкономических исследований. — 2012. — Режим доступа: http://club.cnews.ru/blogs/entry/stoimost_razrabotki_innovatsionnyh_lekarstvennyh_sredstv (дата обращения - 28.05.2018).
8. Белоусов, Ю. Б. Постмаркетинговая безопасность лекарств – фармаконадзор [Электронный ресурс] / Ю. Б. Белоусов, А. Н. Грацианская // Лечебное дело. — 2007. — №2. — С.17-22. —Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/postmarketingovaya-bezopasnost-lekarstv-farmakonadzor> (дата обращения: 16.02.2020).
9. Белоусов, Ю.Б. Инновационные лекарственные препараты в реальной клинической практике / Ю.Б. Белоусов // РКЖ. — 2006. — С. 38-43.

10. Береговых, В. В. Применение подхода, основанного на рисках, для определения критических факторов при переносе технологии в производстве лекарственных средств [Электронный ресурс] / В.В. Береговых, О.Р. Спицкий // Вестник РАМН. –2014. –№9-10. –Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-podhoda-osnovannogo-na-riskah-dlya-opredeleniya-kriticheskikh-faktorov-pri-perenose-tehnologii-v-proizvodstve-lekarstvennyh> (дата обращения: 11.10.2020).
11. Бляхер, Л. Я. История биологии с древнейших времен до начала XX века / Л. Я. Бляхер, Б. Е. Быховский, С. Р. Микулинский. – Москва : Наука, 1972. – 564 с.
12. Быкова, Е. А. Инновационные процессы на российском фармацевтическом рынке [Электронный ресурс] / Е.А. Быкова // Вестник ГУУ. – 2020. – №8. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/innovatsionnye-protsessy-na-rossiyskom-farmatsevticheskom-rynke> (дата обращения - 28.01.2021).
13. Все отрасли, рано или поздно, будут вынуждены пройти через цифровую трансформацию [Электронный ресурс]. –GxP news, 2017. – Режим доступа: <https://gxpnews.net/2017/07/vse-otrasli-rano-ili-pozdno-budut-vynuzhdeny-projti-cherez-cifrovuyu-transformaciyu/#respond> (дата обращения: 13.07.2017).
14. Глава Janssen в Европе: если средств на медицину нет – нужны инновации [Электронный ресурс]. –РИА Новости, 2016. – Режим доступа: <https://ria.ru/economy/20160321/1393793919.html> (дата обращения - 28.05.2018).
15. Глембоцкая, Г.Т. Обоснование актуальности выбора на ближайшую перспективу ресурсосберегающей стратегии инновационной активности компаниями-производителями лекарственных препаратов / Г.Т. Глембоцкая, С.Ю. Еремин // Человек и Лекарство : тез. докл. Тезисы XV Рос. нац. конгр. – М.: Видокс, – 2018. – С. 70.
16. Глембоцкая, Г.Т. Научно-практический подход к оптимизации затрат на разработку и продвижение лекарственных препаратов / Г.Т. Глембоцкая, С.Ю. Еремин // Вестник Росздравнадзора. – 2019. – №3. – С. 47-53.
17. Глембоцкая, Г.Т. Поиск эффективных стратегий оптимизации затрат на

- разработку инновационных лекарственных препаратов / Г.Т. Глембоцкая, С.Ю. Еремин, М.Н. Саидова // Материалы республиканской конференции на тему «Актуальные проблемы современной медицины и фармации: взгляд в будущее». – Душанбе, 13 ноября 2018. – С. 102–104.
18. Глембоцкая, Г.Т., Иванов С.В. Организационно-экономическая компонента процесса подготовки нового лекарственного препарата к выводу на рынок // Монография. Научная школа кафедры Организации и экономики фармации. – Москва, 2017. – С. 385-425.
19. Дерябина, А. Лекарства для Абрамовича: как Biocad стал лидером по биотехнологиям [Электронный ресурс] / А. Дерябина // РБК. – 2016. – № 05. – Режим доступа: <https://www.rbc.ru/magazine/2016/05/570fa16e9a794781cb616f9f> (дата обращения - 24.06.2017).
20. Дмитриев, В. А. Экспорт в отражении. Интерес к российским лекарствам в мире растет быстрее, чем поставки за рубеж [Электронный ресурс] / В. А. Дмитриев // - 2019. - №206. – Режим доступа: <https://rg.ru/2019/09/15/chto-meshaet-rostu-eksporta-rossijskih-lekarstv.html> (дата обращения – 16.09.2019).
21. Дмитрик, Е. Лидеры и драйверы: развитие мировой фарминдустрии до 2024 г. : доклад «World Preview 2019, Outlook to 2024» компании «Evaluate Pharma» [Электронный ресурс] / Е. Дмитрик // Apteka.ua online. – 2019. – Режим доступа: <https://www.apteka.ua/article/508941> (дата обращения: 17.04.2020).
22. Дугин, И. Перепрофилирование лекарственных препаратов имеет большой потенциал для лечения редких заболеваний [Электронный ресурс] / И. Дугин // Фармацевтический вестник. – 27 апреля 2018. – Режим доступа: <https://pharmvestnik.ru/content/news/91193423886147.html> (дата обращения – 06.02.2020).
23. Евстифеев, М. ФМБА разработало схему лечения коронавирусной пневмонии [Электронный ресурс] / М. Евстифеев // Российская фармацевтика. – 2020. – Режим доступа: <http://pharmapractice.ru/164892> (дата обращения – 07.04.2020).
24. Еремин, С. Ю. Резервы повышения эффективности процесса разработки новых лекарственных средств: перепрофилирование лекарственных

- препаратов и использование современных информационных технологий / С.Ю.Еремин, Г. Т. Глембоцкая // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2019. – № 4. – С. 89–98.
- 25.Еремин, С.Ю. Алгоритм методического подхода к разработке рациональной стратегии перепрофилирования ЛП и модель оценки потенциала возможностей репозиции ЛП / С.Ю. Еремин // XVI научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием: тез. докл. – Республика Таджикистан, 2021. – С. 350.
- 26.За два года было зарегистрировано 25 оригинальных российских препаратов, из них 4 инновационных [Электронный ресурс] / GxP news. – 2017. – Режим доступа:<https://gxpnews.net/2017/03/za-dva-goda-bylo-zaregistrirvano-25-rossijskix-preparatov-iz-nix-4-innovacionnyx/> (дата обращения - 20.07.2018).
- 27.Звонарева, О.И. Разработка инновационных лекарственных препаратов в России: возможности, барьеры и практики / О.И. Звонарева // Томский Государственный Университет. – 2015. – 28 с.
- 28.Ивушкина, А. Заказ карман не тянет: где сделали самый большой запас рекомендованных лекарств от COVID-19 [Электронный ресурс] / А. Ивушкина // Известия. – 2020. – Режим доступа: https://iz.ru/994393/anna-ivushkina/zakaz-karman-ne-tianet-gde-sdelali-samyi-bolshoi-zapas-rekomendovannykh-lekarstv-ot-covid-19?fbclid=IwAR3xkbXEfC7k00ZtA1ModqvZWA3TqDjFzH4Wh_2jpfL90RqZZHcCH_dyUvU (дата обращения – 02.04.2020).
- 29.Казанчева, О.Д. Методология поиска новых биологически активных фармакологических веществ с рецепторной активностью / О.Д. Казанчева, А.С. Герасименко // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 8 (часть 4) – С. 522-525.
- 30.Калиновская, Е. Вакцины лидировали в экспорте лекарств в первом полугодии 2020 года [Электронный ресурс] / Е. Калиновская // Фармацевтический Вестник. – 2020. – Режим доступа: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Vakciny-lidirovali-v-eksporte-lekarstv-v-pervom-polugodii-2020-goda.html>(дата обращения

-11.12.2020)

31. Калиновская, Е. Второе дыхание off-label [Электронный ресурс] / Е. Калиновская // Фармацевтический Вестник. – 2018. – Режим доступа: <https://pharmvestnik.ru/articles/Vtoroe-dyhanie-off-label.html> (дата обращения - 11.12.2020)
32. Киреев, Д. Скрининг новых лекарств [Электронный ресурс] / Д. Киреев // Постнаука. – 2017. – Режим доступа: <https://postnauka.ru/faq/82566> (дата обращения: 10.04.2019)
33. Клушко, Н.С. Цифровизация в фармацевтической отрасли: современное состояние и перспективы развития [Электронный ресурс] / Н.С. Клушко // БизнесИнформ. –2020. –№5. –Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsifrovizatsiya-v-farmatsevticheskoj-otrasli-sovremennoe-sostoyanie-i-perspektivu-razvitiya> (дата обращения: 19.02.2020).
34. Коленов, С. Фармацевтический ИИ научили обходить патенты [Электронный ресурс] / С. Коленов // Хайтек+. – 18.01.2019. –Режим доступа: <https://hightech.plus/2019/01/18/farmaceuticheskii-ii-nauchili-obhodit-patenti> (дата обращения: 18.01.2019).
35. Колмыков, В. А. Показатели инновационного потенциала как инструменты формирования стратегии инновационного развития предприятий ракетно-космической отрасли [Электронный ресурс] / В.А. Колмыков, Ю.В. Ерыгин, Т.Р. Улицкая // Сибирский журнал науки и технологий. – 2008. –№4 (21). – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/pokazateli-innovatsionnogo-potentsiala-kak-instrumenty-formirovaniya-strategii-innovatsionnogo-razvitiya-predpriyatij-raketno> (дата обращения: 22.11.2020).
36. Корман, Д. Б. Перепрофилирование лекарств для онкологии / Д. Б. Корман // Практическая онкология. – 2017. – Т. 18, №1. – С. 139-158.
37. Кравченко, Д. В. Есть ли будущее у российских инновационных лекарств? [Электронный ресурс] / Д.В. Кравченко, О.М. Корзинов // Ремедиум. –2008. – №11. –Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/est-li-budushee-u-rossijskih-innovatsionnyh-lekarstv> (дата обращения: 23.03.2020).

38. Крашенинников, А.Е. Совершенствование фармаконадзора на основе государственных и гражданских институтов контроля за качеством лекарственных средств в Российской Федерации : автореф. дис. ... доктора фармацевтических наук : 14.04.03 / Крашенинников Анатолий Евгеньевич. – Пермь, 2020. – 47 с.
39. Лин, А. А. Фармацевтический рынок: производство лекарственных средств в России [Электронный ресурс] / А.А. Лин, Б.И. Соколов, Д.М. Слепнев // ПСЭ. –2013. –№1 (45). –Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmatsevticheskiy-rynok-proizvodstvo-lekarstvennyh-sredstv-v-rossii> (дата обращения: 11.10.2020).
40. Лысов, О. Е. Методы прикладных исследований в менеджменте: учеб. пособие / О. Е. Лысов. – Санкт-Петербург : ГУАП, 2006. – 164 с.
41. Материалы аналитической компании "DSM Group" [Электронный ресурс]. – М.: DSM Group. –Режим доступа: <https://dsm.ru/news-reports/>.
42. Материалы аналитической компании "IQVIA" [Электронный ресурс]. –М.: IQVIA. –Режим доступа: <https://www.iqvia.com/ru-RU/Locations/Russia/Publications>
43. Мелихов, О. Г. Клинические исследования [Электронный ресурс] / О. Г. Мелихов // Издательство «Атмосфера». – Москва, 2013. – 200 с. – Режим доступа: https://forum.hiv.plus/assets/uploads/files/1536708893250-1melikhov_o_g_klinicheskie_issledovaniya.pdf (дата обращения: 17.07.2020)
44. Методологический аппарат фармакоэкономики [Электронный ресурс]. – Студопедия. – Режим доступа: <https://studopedia.info/1-124904.html> (дата обращения - 04.09.2017).
45. Мифы и реальность клинических испытаний лекарственных средств [Электронный ресурс]. –GxP news, 2016. – Режим доступа: <https://gxpnews.net/2016/04/mify-i-realnost-klinicheskix-ispytaniy-lekarstvennyh-sredstv/> (дата обращения - 04.09.2017).
46. Мишин, В.М. Исследование систем управления : учебник для вузов / В.М. Мишин. – 2-изд. стереотип. – М.: ЮНИТИ-ДАНА, 2005. – 527 с.

47. Мишина, О.И. Современные проблемы проведения политики импортозамещения в фармацевтической отрасли в России [Электронный ресурс] / О.И. Мишина, Ж.М. Корзоватых // Вестник ГУУ. – 2016. – №12. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-problemy-provedeniya-politiki-importozamesheniya-v-farmatsevticheskoy-otrasli-v-rossii> (дата обращения: 19.02.2020).
48. Мунгалов, Д. Закон Мура наоборот: как обеспечить человечество доступными лекарствами [Электронный ресурс] / Д. Мунгалов // Сколково. – 2016. – Режим доступа: <https://old.sk.ru/news/b/articles/archive/2016/06/21/zakon-mura-naoborot--kak-obespechit-chelovechestvo-dostupnymi-lekarstvami.aspx> (дата обращения – 16.09.2019).
49. Невинная, И. Найти и вылечить [Электронный ресурс] / И. Невинная // Российская газета. – 2020. – № 85. – Режим доступа: <https://rg.ru/2020/04/19/v-rossii-i-mire-prodolzhaiut-iskat-lekarstva-ot-covid-19.html> (дата обращения - 24.06.2020).
50. Нужнова, Т.И. Особенности разработки и выведения нового препарата на рынок [Электронный ресурс] / Т.И. Нужнова, Я.В. Грибова // Медфармвестник Татарстана. – 2013. – № 11. – Режим доступа: <http://mfvt.ru/osobennosti-razrabotki-i-vyvedeniya-novogo-preparata-na-rynok> (дата обращения - 28.05.2018).
51. Объем фармацевтического рынка России в 2020 году составил 2,040 трлн рублей [Электронный ресурс]. – М.: GxP news, 2021. – Режим доступа: <https://gxpnews.net/2021/03/obem-farmaczevticheskogo-rynka-rossii-v-2020-godu-sostavil-2-040-trln-rublej/> (дата обращения: 12.03.2021).
52. Омеляновский, В.В. Новые лекарственные препараты. Как оценить инновационность? / В.В. Омеляновский, М.В. Сура, Н.Д. Свешникова // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8, № 4. – С.30-35.
53. Основы маркетинга / Ф. Котлер, Г. Армстронг, В. Вонг, Дж. Сондерс. – Москва : ООО «И.Д. Вильямс», 2012. - 752 с.
54. Петрова, Т.А. Венчурное финансирование в сегменте фармацевтической

- биотехнологии в Российской Федерации [Электронный ресурс] / Т.А. Петрова, К.О. Сидоров, Ю.Г. Ильинова, И.А. Наркевич // Медицинский альманах. – 2019. – №2 (59). – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/venchurnoe-finansirovanie-v-segmente-farmatsevticheskoy-biotehnologii-v-rossiyskoy-federatsii> (дата обращения: 11.10.2020).
55. Петрова, С. Эксперт: с начала года подано только семь заявок на регистрацию новых лекарств [Электронный ресурс] / С. Петрова // Фармацевтический Вестник. – 2017. – Режим доступа: <https://pharmvestnik.ru/content/news/ekspert-s-nachala-goda-podano-toljko-pjatj-zajavok-na-registratsiju-novyx-ls.html> (дата обращения: 14.07.2017).
56. Погодаева, А. Постмаркетинговые исследования как эффективный инструмент управления жизненным циклом лекарственного средства / А. Погодаева // «Фармацевтическая отрасль». – 2011. – № 6. – С. 112-113.
57. Погонцева, Е. Эксперт: трудно в России найти завод, который согласится производить новый препарат [Электронный ресурс] / Е. Погонцева // Фармацевтический Вестник. – 2017. – Режим доступа: <https://pharmvestnik.ru/content/news/ekspert-trudno-v-rossii-najti-zavod-kotoryj-soglasitsja-proizvoditj-novyj-preparat.html> (дата обращения: 13.07.2017).
58. Погребняк, А.В. Изучение новых свойств известных лекарственных препаратов. Сообщение I. теоретическое обоснование, получение и исследование новых дезагрегантов на основе известных лекарственных препаратов / А.В. Погребняк // Фармация и фармакология. – 2013. – №1. – С. 8-17.
59. Под знаком фармы [Электронный ресурс]. – М.: Коммерсантъ, 2020. – №215. – Режим доступа: <https://www.kommersant.ru/doc/4583529> (дата обращения - 12.03.2021).
60. Подсчитан объем российского ВВП в 2019 году [Электронный ресурс]. – Росбалт, 2020. – Режим доступа: <https://www.rosbalt.ru/business/2020/04/01/1835909.html> (дата обращения – 16.07.2020).

61. Приказ Минпромторга России №1605, Минздрава России №308н от 19.05.2016 "Об утверждении перечня биомиметиков для разработки схожих по фармакотерапевтическому действию и улучшенных аналогов инновационных лекарственных препаратов" [принят 12.02.2019 : по состоянию на 25.08.2019]. – Компьютерная справочная правовая система «КонсультантПлюс», 2016. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_199511/ (дата обращения: 11.10.2020).
62. Промышленная фармация. Путь создания продукта : монография / Ж.И. Аладышева, В.В. Береговых, Н.Б. Демина [и др.]; под редакцией А.Л. Хохлова и Н.В. Пятигорской. – Москва, 2019 – 394 с.
63. Прохорчук, С. ВОЗ: Актемра и Кевзара снижают риск смерти от Covid-19 [Электронный ресурс] / С. Прохорчук // Деловой журнал об индустрии здравоохранения VADEMECUM. – 2021. – Режим доступа: <https://vademec.ru/news/2021/07/07/voz-aktemra-i-kevezara-snizhayut-risk-smerti-ot-covid-19/>. Дата публикации: 07 июля 2021 года (дата обращения - 28.09.2021).
64. Разработка новых препаратов: сколько это стоит на самом деле? [Электронный ресурс]. – Международная коалиция по готовности к лечению, 2014. – Режим доступа: <https://itpcru.org/2014/12/26/razrabotka-novyh-preparatov-skolko-eto-stoit-na-samom-dele/> (дата обращения - 28.05.2018).
65. Резервы оптимизации деятельности специалистов по регистрации лекарственных средств фармацевтических компаний / Г.Т. Глембоцкая, Ю.А. Тихонова, С.А. Кривошеев, С.Ю. Еремин [и др.] // Биофармацевтический журнал. – 2018. – Т. 10, № 5. – С. 20 – 27.
66. Роль и функции подразделения по регулированию лекарственных средств на фармацевтическом предприятии [Электронный ресурс] / Ж. И. Аладышева, Н. В. Пятигорская, Е. А. Максимкина, В. В. Береговых, Т. Х. Чибиляев // Ремедиум. – 2013. – №5. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-i-funktsii-podrazdeleniya-po-regulirovaniyu-lekarstvennyh-sredstv-na-farmatsevticheskom-predpriyatii> (дата обращения: 11.10.2020).

67. Савинкова, А.В. Варианты и перспективы перепрофилирования лекарственных препаратов для использования в терапии онкологических заболеваний [Электронный ресурс] / А.В. Савинкова, Е.М. Жидкова, Л.Р. Тилова // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – №3. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/varianty-i-perspektivy-pereprofilirovaniya-lekarstvennyh-preparatov-dlya-ispolzovaniya-v-terapii-onkologicheskikh-zabolevaniy> (дата обращения – 09.02.2020).
68. Семин, А.А. К вопросу о повышении продуктивности научных исследований в области разработки инновационных лекарственных средств [Электронный ресурс] / А.А. Семин // Ремедиум. –2018. –№3. –Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-o-povyshenii-produktivnosti-nauchnyh-issledovaniy-v-oblasti-razrabotki-innovatsionnyh-lekarstvennyh-sredstv> (дата обращения: 11.10.2020).
69. Смещение приоритетов удовлетворения клинических потребностей в направлении концепции перепрофилирования лекарственных препаратов / С. Ю. Еремин, К. А. Закатова, А. О. Витер, [и др.] // Сборник материалов X Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург. – 2020 г. – С. 359–362.
70. Статистика и цифры о распространенности редких генетических заболеваний [Электронный ресурс]. –Genetico. –Режим доступа: <https://genetico.ru/news/statistika-i-tsifryi-o-rasprostranennosti-redkih-i-geneticheskikh-zabolevaniy.html> (дата обращения: 24.08.2019).
71. Сысуев, Б. Супердженерики – новый вектор развития фармацевтики [Электронный ресурс] / Б. Сысуев, Рудько А. // Новости GMP. – (17) осень 2018. – №3. –Режим доступа: <http://pharmapractice.ru/152220> (дата обращения – 04.03.2019).
72. Ткаченко, Т. Перепрофилирование лекарственных средств — модный тренд? [Электронный ресурс] / Т. Ткаченко // Фармацевт практик. –2017. –№9. – URL: <http://fp.com.ua/foto/pereprofilyrovanye-lekarstvennyh-sredstv-modnyj-trend/>

(дата обращения: 06.04.2019).

73. Урошлева, А. Фарма-2030: импортозамещение, борьба с онкологией и решение проблем кадрового голода в отрасли [Электронный ресурс] / А. Урошлева // Гарант. – 2018. – Режим доступа: <https://www.garant.ru/news/1210325/> (дата обращения – 07.12.2018)
74. Фарм-гиганты планируют использовать блокчейн для снижения стоимости разработки лекарств [Электронный ресурс]. – COINFOX, 09.01.2018. – Режим доступа: <http://www.coinfox.ru/novosti/8557-farm-giganty-planiruyut-ispolzovat-blokchejn-dlya-snizheniya-stoimosti-razrabotki-lekarstv> (дата обращения: 31.03.2019).
75. Фармацевтический рынок РФ – государство нам поможет? [Электронный ресурс]. – Национальное рейтинговое агентство, 2020. – Режим доступа: <https://www.national.ru/sites/default/files/Report%20NRA%20Pharma%20August%202020.pdf> (дата обращения: 12.03.2021).
76. Фармацевтический рынок РФ [Электронный ресурс]. – М.: Alpharm. – Режим доступа: <https://alpharm.ru>
77. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. – Здравоохранение. – Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>
78. Федоров, Е. Фармкомпании тратят миллиарды на разработку лекарств для лечения редких заболеваний [Электронный ресурс] / Е. Федоров // Ведомости. – 2015. – Режим доступа: <https://www.vedomosti.ru/business/articles/2015/11/10/616116-farmkompanii-tratyat-milliardi-dollarov-razrabotku-lekarstv-dlya-lecheniya-redkih-zabolevanii> (дата обращения: 06.04.2019).
79. Филатова, И. В. Формализация процесса подготовки к регистрации и моделирование вывода на рынок нового комбинированного лекарственного препарата : дис. ... кандидата фармацевтических наук : 14.04.03 / Филатова Ирина Вячеславовна. – Москва, 2010. – 180 с.
80. Филатова, И.В. Формализация процесса подготовки к регистрации и

моделирование вывода на рынок нового комбинированного лекарственного препарата : автореф. дис. ... кандидата фармацевтических наук : 14.04.03 / Филатова Ирина Вячеславовна. – Москва, 2010. – 24 с.

81. Фролов, С. М. Моделирование процессов принятия хозяйственных решений [Электронный ресурс] / С. М. Фролов // Известия ТулГУ. Экономические и юридические науки. – 2012. – №1-1. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/modelirovanie-protsessov-prinyatiya-hozyaystvennyh-resheniy> (дата обращения: 20.11.2020).
82. Харченко, М. А. Корреляционный анализ : учебное пособие / М. А. Харченко ; Воронежский государственный университет. – Воронеж. – 2008. – 31 с.
83. Херпер, М. Время инноваций. Как обуздать цены на лекарства [Электронный ресурс] / М. Херпер // Forbes. – 2018. – Режим доступа: <https://www.forbes.ru/biznes/355471-vremya-innovaciy-kak-obuzdat-ceny-na-lekarstva> (дата обращения – 19.01.2018).
84. Херпер, М. Цифровой прорыв. Какие технологии помогут найти лекарства от всех болезней [Электронный ресурс] / М. Херпер // Forbes. – 2018. – Режим доступа: <https://www.forbes.ru/tehnologii/360307-cifrovoy-proryv-kakie-tehnologii-pomogut-nayti-lekarstva-ot-vseh-bolezney> (дата обращения – 19.01.2018).
85. Хонл, А. Том. Затраты на разработку инновационного лекарственного препарата [Электронный ресурс] / А. Том Хонл // ПУФ. – 2013. – №2 (10). – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/zatraty-na-razrabotku-innovatsionnogo-lekarstvennogo-preparata> (дата обращения: 14.06.2018).
86. Цыпкина, А.В. Методические подходы к фармацевтической разработке и внедрению в производство нового лекарственного средства : автореф. дис. ... кандидата фармацевтических наук : 14.04.03 / Цыпкина Анастасия Валерьевна. – М., 2020. – 19 с.
87. Шилов, Г.Н. Основы разработки новых лекарственных средств [Электронный ресурс] / Г.Н. Шилов, А.И. Хоменко, В.В. Евстигнеев // Медицинские новости. – 2009. – №2. – С. 23-28. – Режим доступа: <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=4217> (дата обращения: 25.06.2019).

88. Шичкова, П. Просто о сложном: как создаются современные лекарства и что такое драг-дизайн [Электронный ресурс] / П. Шичкова // Физтех. – 2016. – Режим доступа: <https://theoryandpractice.ru/posts/14090-mfti-drugs> (дата обращения: 24.07.2020)
89. Шоломицкая, М.М. Экономическая оценка и анализ инновационного развития мировой фармацевтической промышленности [Электронный ресурс] / М.М. Шоломицкая // Экономика и банки. – 2013. – №2. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ekonomicheskaya-otsenka-i-analiz-innovatsionnogo-razvitiya-mirovoy-farmatsevticheskoy-promyshlennosti> (дата обращения: 18.01.2019).
90. Шустова, Г. Пострегистрационные клинические исследования / Г. Шустова // Ремедиум. – 2005. – № 1–2. – С. 55–58.
91. Ясинская, Л.Е. Государственная финансовая поддержка фармацевтической и медицинской промышленности [Электронный ресурс] / Л.Е. Ясинская, Е.О. Трофимова // Ремедиум. – 2016. – №10. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/gosudarstvennaya-finansovaya-podderzhka-farmatsevticheskoy-i-meditsinskoy-promyshlennosti> (дата обращения - 02.09.2017).
92. Ясный, И. Главные новости «большой фармы» и медицинских биотехнологий за вторую половину 2018 года [Электронный ресурс] / И. Ясный // ХХ2ВЕК. – 2018. – Режим доступа: <https://22century.ru/popular-science-publications/pharm-news-2018-2> (дата обращения: 08.04.2019).
93. Aitken, M. Global Medicines Use in 2020 [Electronic resource] / M. Aitken, M. Kleinrock // Report by the IMS Institute for Healthcare Informatics. – 2020. – 44 p. – Access mode: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-medicines-use-in-2020> (дата обращения - 13.11.2021)
94. Annual Report Novartis [Electronic resource]. – 2021. – Access mode: <https://www.novartis.com/investors> (дата обращения - 16.02.2021).
95. Aptorum Group Establishes Smart Pharma to Focus on Computational Repurposed Drug Discovery for Orphan and Unmet Diseases [Electronic resource]. –

- Businesswire, 2019. –Access mode: <https://www.businesswire.com/news/home/20190424005095/en/4558110/Aptorum-Group-Establishes-Smart-Pharma-Focus-Computational> (дата обращения – 24.04.2019).
96. Average Research & Development Costs for Pharmaceutical Companies [Electronic resource]. –Investopedia, 2019. –Access mode: <https://www.investopedia.com/ask/answers/060115/how-much-drug-companys-spending-allocated-research-and-development-average.asp> (дата обращения – 01.12.2019)
97. Barratt, M. J. Drug Repositioning: Bringing New Life to Shelved Assets and Existing Drugs [Electronic resource] / M.J. Barratt, D. E. Frail // John Wiley and Sons. – 2012. –Access mode: <https://profiles.wustl.edu/en/publications/drug-repositioning-bringing-new-life-to-shelved-assets-and-existi> (дата обращения - 15.06.2018).
98. Bayer Russia : official website [Electronic resource]. – Moscow, 2021. –Access mode: <https://pharma.bayer.ru/research-and-development/technologies/research-technologies/high-throughput-screening> (дата обращения: 24.07.2020)
99. Berry, J. What to know about off-label drug use [Electronic resource] / J. Berry // MedicalNewsToday. –2020. –Access mode: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/off-label-drug-use> (дата обращения – 09.08.2020).
100. Big little blue pill. Livin' la vida viagra [Electronic resource]. –QUARTZ, 2018. –Access mode: <https://qz.com/quartz/1238783/its-the-20th-anniversary-of-viagra-heres-how-its-changed-the-world/> (дата обращения: 14.07.2017).
101. Biopharmaceutical Research & Development. The process behind new medicines [Electronic resource]. - 2015. –Access mode: http://pharma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/rd_brochure_022307.pdf (дата обращения: 22.06.2019).
102. Boroush, M. R&D Info Breaf [Electronic resource] / M. Boroush // NCSES. – 2020. –Access mode: <https://www.nsf.gov/statistics/2020/nsf20309/nsf20309.pdf> (дата обращения – 17.07.2020).

103. Brown, A. A standard database for drug repositioning [Electronic resource] / A. Brown, C. Patel // Scientific Data. - 2017. –Access mode: <https://www.nature.com/articles/sdata201729#citeas> (дата обращения – 07.12.2018).
104. Cha, Y. Drug repurposing from the perspective of pharmaceutical companies [Electronic resource] / Y. Cha, T. Erez, I.J. Reynolds // NCBI. – 2018. –Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5758385/> (дата обращения – 07.12.2018).
105. Chi, H. W. Estimation of clinical trial success rates and related parameters [Electronic resource] / H. W. Chi, W. S. Kien, W. L. Andrew // Biostatistics. - 2019. –Access mode: <https://academic.oup.com/biostatistics/article/20/2/273/4817524> (дата обращения: 03.09.2019).
106. Computer program finds new uses for old drugs [Electronic resource]. – CaseWesternReserve, 2018. –Access mode: <https://thedaily.case.edu/computer-program-finds-new-uses-old-drugs/> (дата обращения: 18.01.2019).
107. Conroy, D. AI in Pharmaceuticals [Electronic resource] / D. Conroy, M. Conroy // Pharmaceutical Executive. –2019. –Access mode: <http://www.pharmexec.com/ai-pharmaceuticals> (дата обращения – 16.07.2019).
108. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Continues User-Fee Related Reviews Through COVID-19 [Electronic resource]. –US FDA, 2020. –Access mode: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-continues-user-fee-related-reviews-through-covid-19> (дата обращения: 23.06.2020).
109. Corsello, Steven M. “The Drug Repurposing Hub: a next-generation drug library and information resource” [Electronic resource] / Steven M. Corsello // Nature medicine. – 2017. –Vol. 23,4. –Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5568558/?report=classic> (дата обращения: 03.09.2019)
110. Crawford, Colin L. No Role for Thalidomide in the Treatment of Leprosy [Electronic resource] / Colin L. Crawford // The Journal of Infectious Diseases. –15

- June 2006. –Vol. 193. –P. 1743–1744. –Access mode: <https://academic.oup.com/jid/article/193/12/1743/908318> (дата обращения: 24.08.2019).
111. Dănescu, T. Public health and corporate social responsibility: exploratory study on pharmaceutical companies in an emerging market [Electronic resource] / T. Dănescu, MA. Popa // Global Health. - 2020. –Access mode: <https://globalizationandhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12992-020-00646-4#citeas> (дата обращения: 18.04.2020).
112. Entwicklungstrends und probleme des russischen Pharma-Markts in 2016 [Electronic resource] / G.T. Glembotzkaja, S.A. Kriwoschejew, S. J. Jerjomin, I.W. Filatowa, N. Wenzel // Pharmind. – 2017. - №12. – S. 1622-1629.
113. Evaluate Pharma World Preview 2020, Outlook to 2026 [Electronic resource]. – Evaluate, 2020. –Access mode: <https://www.evaluate.com/thought-leadership/pharma/evaluatepharma-world-preview-2020-outlook-2026> (дата обращения - 15.08.2020).
114. Evaluating Performance of Drug Repurposing Technologies [Electronic resource] / J. Schuler, Z. Falls, W. Mangione, M.L. Hudson, L.Bruggemann, R. Samudrala. / bioRxiv. – 2020. –Access mode: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.03.410274v1.full> (дата обращения - 24.01.2021).
115. Extance, A. Merck KGaA to buy Chematica [Electronic resource] / A. Extance // ChemistryWorld. – 2017. –Access mode: <https://www.chemistryworld.com/news/merck-kgaa-to-buy-chematica/3007276.article> (дата обращения – 07.12.2018).
116. Ezekiel, J. Emanuel Big Pharma’s Go-To Defense of Soaring Drug Prices Doesn’t Add Up [Electronic resource] / J. Emanuel Ezekiel // The Atlantic. - 2019. – Access mode: <https://www.theatlantic.com/health/archive/2019/03/drug-prices-high-cost-research-and-development/585253/>
117. Facing the tidal wave: De-risking pharma and creating value for patients [Electronic resource]. –Deloitte, 2016. –Access mode:

- <https://www2.deloitte.com/uk/en/pages/life-sciences-and-healthcare/articles/de-risking-pharma-creating-value-patients.html> (дата обращения - 24.06.2020).
118. FDA Approves Avastin for Aggressive and Metastatic Cervical Cancer [Electronic resource]. –Oncology Times, 2014. –Access mode: https://journals.lww.com/oncology-times/fulltext/2014/09250/fda_approves_avastin_for_aggressive_and_metastatic.16.aspx (Дата обращения: 24.01.2019)
119. First new chemical entity developed by DNDi and the first all-oral cure for all stages of sleeping sickness [Electronic resource]. –DNDi, 2020. –Access mode: <https://dndi.org/research-development/portfolio/fexinidazole/> (дата обращения: 24.08.2019).
120. Form 10-K. Pfizer [Electronic resource]. – 2020. –Access mode: https://s21.q4cdn.com/317678438/files/doc_financials/2020/ar/PFE-2020-Form-10K-FINAL.pdf (дата обращения - 15.02.2021).
121. Frank, R.G. Pharmaceutical Industry Profits And Research And Development [Electronic resource] / R.G. Frank, P.B. Ginsberg // Health Affairs. - 2017. –Access mode: <https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hblog20171113.880918/full/> (дата обращения – 16.07.2019).
122. Fröhlich, H. From hype to reality: data science enabling personalized medicine [Electronic resource] / H. Fröhlich, R. Balling, N. Beerenwinkel // BMC Medicine. – 2018. –Access mode: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12916-018-1122-7.pdf> (дата обращения – 16.09.2019).
123. Gallagher, J. Coronavirus cure: What progress are we making on treatments? [Electronic resource] / J. Gallagher // BBC News. – 2021. –Access mode: <https://www.bbc.com/news/health-52354520> (дата обращения - 08.02.2021).
124. Glembotskaya, G.T. Scientific priorities and real prospects for cost optimization in formulation development [Electronic resource] / G.T. Glembotskaya, S.Yu. Eremin, E.E. Chupandina // Entrepreneurship and sustainability issues. – 2020. - Volume 7, № 4 (March). –Access mode: [http://doi.org/10.9770/jesi.2020.7.3\(4\)](http://doi.org/10.9770/jesi.2020.7.3(4)).

125. Global Data. Russia's Pharmaceutical Market to Reach \$36.61 billion by 2021 [Electronic resource]. –Global Data, 2017. –Access mode: <https://www.globaldata.com/russias-pharmaceutical-market-reach-36-61-billion-2021/> (дата обращения – 17.07.2019).
126. Grignolo, A. Phase III Trial Failures: Costly, but Preventable [Electronic resource] / A. Grignolo // Applied Clinical Trials. – 2016. –Access mode: https://www.parexel.com/application/files_previous/5014/7274/5573/ACT_Article.pdf (дата обращения - 15.07.2018).
127. Нема, S. An update on Drug Repurposing: Re-written saga of the drug's fate [Electronic resource] / S. Нема, G. Saraswathy, M. Manikanta, K. Mamatha // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2019. – Vol. 110. – P. 700-716.
128. How Close Are We to Finding a Treatment for COVID-19? [Electronic resource]. –Bayer official website, 2021. –Access mode: <https://www.bayer.com/en/news-stories/how-close-are-we-to-finding-a-treatment-for-covid-19> (дата обращения - 08.02.2021).
129. Information Handling Services, Internet of Things Outlook [Electronic resource]. – 2016. –Access mode: <https://cdn.ihs.com/www/pdf/enabling-IOT.pdf> (дата обращения - 16.07.2018).
130. Jain, N. How precision medicine will change the future of healthcare [Electronic resource] / N. Jain // World Economic Forum. - 2019. –Access mode: <https://www.weforum.org/agenda/2019/01/why-precision-medicine-is-the-future-of-healthcare/> (дата обращения – 18.02.2020)
131. Jena, A.B. US drug prices higher than in the rest of the world, here's why [Electronic resource] / A.B. Jena // The HILL. – 2018. –Access mode: <https://thehill.com/opinion/healthcare/369727-us-drug-prices-higher-than-in-the-rest-of-the-world-heres-why> (дата обращения – 09.01.2018).
132. Kauppi, D. Therapeutic Drug Repurposing, Repositioning and Rescue Part IV: Financial model and analysis [Electronic resource] / D. Kauppi, Dr. S. Naylor // Drug Discovery World. – 2015. –Access mode: <https://www.ddw-online.com/therapeutic-drug-repurposing-repositioning-and-rescue-part-iv-financial->

- model-and-analysis-1080-201512/ (дата обращения - 15.06.2018)
133. Kearney, A.T. Technology and Innovation for the Future of Production: Accelerating Value Creation / A.T. Kearney // World Economic Forum. –2017. – p. 38.
134. Kenton, W. Capital Expenditure (CAPEX) [Electronic resource] / W. Kenton // Investopedia. – 2018. –Access mode: <https://www.investopedia.com/terms/c/capitalexpenditure.asp> (дата обращения – 10.01.2018).
135. Limits of drug repurposing [Electronic resource]. –Manufacturing chemist, 2018. –Access mode: https://www.manufacturingchemist.com/news/article_page/Limits_of_drug_repurposing/146243
136. Lin, M. Big Data: Prescription for the Pharmaceutical R&D Plight [Electronic resource] / M. Lin // Toptal. –Access mode: <https://www.toptal.com/insights/innovation/pharmaceutical-r-and-d-big-data> (дата обращения: 16.07.2019).
137. Lowering Drug Prices: Will the Cost Outweigh the Cure? [Electronic resource]. – The Wharton School, University of Pennsylvania, 2018. –Access mode: <https://knowledge.wharton.upenn.edu/article/will-increased-competition-actually-lower-drug-prices/> (дата обращения: 19.06.2019).
138. Maier, A. Pharmaceutical new product development: why do clinical trials fail? [Electronic resource] / A. Maier, S. Søren, J. Li-Ying // Researchgate. – 2014. – Access mode: https://www.researchgate.net/publication/260839114_Pharmaceutical_new_product_development_Why_do_clinical_trials_fail (дата обращения: 15.06.2018).
139. Medical cost trend: Behind the numbers 2021 [Electronic resource]. –PwC, 2021. –Access mode: https://www.pwc.com/us/en/industries/health-industries/library/behind-the-numbers.html?icid=pwcus_home-new_hero_Health-industries_Behind-the-numbers (дата обращения: 01.03.2021).
140. Medico-social Rationale for Adaptation of Regional Drug Supply Systems to

- Personalized Pharmaceutical Care for Persons of Different Ages / G. T. Glembotskaya, A.V. Bakhareva, A. S. Kalinina, S. Yu. Eremin, I. V. Spichak, E. V. Boyko // *Journal of International Pharmaceutical Research*. –2019. –P. 242-247.
141. Mejia, N. Artificial Intelligence for Pharmaceutical Research and Development [Electronic resource] / N. Mejia // *EMERJ*. – 2019. –Access mode: <https://emerj.com/ai-sector-overviews/artificial-intelligence-pharma-research-development/> (дата обращения – 08.10.2020).
142. Mestre-Ferrandiz J. The R&D cost of a new medicine [Electronic resource] / J. Mestre-Ferrandiz, J. Sussex, A. Towse // *Office of Health Economics*. –2012. – Access mode: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjqwYqw2cnvAhWOCRAIHUQqAdcQFjAOegQINBAD&url=https%3A%2F%2Fwww.ohe.org%2Fsystem%2Ffiles%2Fprivate%2Fpublications%2F380%2520-%2520R%2520D%2520Cost%2520NME%2520Mestreferandiz%25202012.pdf%3Fdownload%3D1&usg=AOvVaw10DWxJcLop0EwY3pyooXCQ>. (дата обращения – 07.12.2018).
143. Miculic, M. Clinical trials – statistics & facts [Electronic resource] / M. Miculic // *Statista*. – 2021. –Access mode: <https://www.statista.com/topics/6756/clinical-trials/>. (дата обращения – 13.01.2021).
144. Moridi, M. The assessment of efficient representation of drug features using deep learning for drug repositioning [Electronic resource] / M. Moridi, M. Ghadirinia, A. Sharifi-Zarchi // *BMC Bioinformatics*. –2019. –Access mode: <https://bmcbioinformatics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12859-019-3165-y#citeas> (дата обращения - 03.02.2020).
145. Nafiseh, S. A new computational drug repurposing method using established disease – drug pair knowledge / S. Nafiseh, A. Peyvandipour, M. Donato // *Bioinformatics*. –2019. –Vol. 35, Iss. 19.
146. Napolitano, F. Drug repositioning: a machine-learning approach through data integration / F. Napolitano, Y. Zhao, V.M. Moreira // *J Cheminform*. –2013. – 9 p.
147. Nawrat, A. Drug repurposing: the industry’s all-rounder medicines [Electronic

- resource] / A. Nawrath // *Pharmaceutical Technology*. – 2019. –Access mode: <https://www.pharmaceutical-technology.com/features/drug-repurposing-all-rounder/> (дата обращения - 03.02.2020).
148. New drugs and indications in 2011. France is better focused on patients' interests after the Mediator scandal, but stagnation elsewhere [Electronic resource]. –*Outlook*, 2012. – P. 134-140.
149. Novel Drug Approvals for 2016 [Electronic resource]. –US FDA, 2016. –Access mode: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2016> (дата обращения - 20.07.2018).
150. Oprea, T. Drug Repurposing from an Academic Perspective [Electronic resource] / T. Oprea, J. Bauman // *PubMed*. – 2011. –Access mode: https://www.researchgate.net/publication/221864945_Drug_Repurposing_from_an_Academic_Perspective (дата обращения - 15.07.2018).
151. Osakwe, O. Social Aspects of Drug Discovery, Development and Commercialization: From Laboratory to Clinic / O. Osakwe, S. Rizvi // *Academic Press*. – 2016. – P. 17-30.
152. Philippidis, A. Studies Suggest that When It Comes to Drug Development Success, Size Matters [Electronic resource] / A. Philippidis // *Genetic engineering and biotechnology news*. – 2012. –Access mode: <https://www.genengnews.com/insights/studies-suggest-that-when-it-comes-to-drug-development-success-size-matters/> (дата обращения: 15.08.2019).
153. Plasència, A. Global health challenges and personalised medicine / A. Plasència // *Annual Conference of the EPTA Network*. – 2012. – P. 175-180.
154. Polypharmacology [Electronic resource]. –NCBI, 2014. –Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=polypharmacology> (дата обращения: 05.02.2021).
155. Pryor, R. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets / R. Pryor, F. Cabreiro // *The Biochemical Journal*. –2015. –P. 307–322.
156. Qian, T. Use of big data in drug development for precision medicine. *Expert*

- review of precision medicine and drug development [Electronic resource] / T. Qian, S. Zhu, Y. Hoshida //NCBI. – 2019. –Access mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31286058/> (дата обращения: 16.07.2019).
157. R&D Spending And Profitability: What's The Link? [Electronic resource]. – Investopedia, 2019. –Access mode: <https://www.investopedia.com/articles/fundamental-analysis/10/research-development-rorc.asp> (дата обращения – 01.12.2019).
158. Rawlins, M.D. Cutting the cost of drug development? [Electronic resource] / M.D. Rawlins // Nat Rev Drug Discov. –2004. –Access mode: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Rawlins+MD&cauthor_id=15060531(дата обращения: 15.06.2018).
159. Report for Investors [Electronic resource]. –Johnson&Johnson, 2021. –Access mode: <https://johnsonandjohnson.gcs-web.com/financial-information/quarterly-results> (дата обращения - 16.02.2021).
160. Rodrigo, C. Clinical evidence for repurposing chloroquine and hydroxychloroquine as antiviral agents: a systematic review [Electronic resource] / C. Rodrigo, S.D. Fernando, S. Rajapakse // Clin Microbiol Infect. – 2020. –Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7250111/> (дата обращения - 24.06.2020).
161. Rudd, J. High Throughput Screening – Accelerating drug discovery efforts [Electronic resource] / J. Rudd // Technology Networks. – 2017. –Access mode: <https://www.technologynetworks.com/tn/articles/high-throughput-screening-accelerating-drug-discovery-efforts-288926> (дата обращения – 07.12.2018).
162. Sandman, S. Pharmaceutical Opportunities: a three-step repositioning model for evaluating market options [Electronic resource] / S. Sandman. – 2016. –Access mode: <https://fdocuments.in/document/pharmaceutical-opportunities-a-three-step-repositioning-model-1060870fulltext01pdf.html> (дата обращения: 18.06.2020).
163. Schuhmacher, A. Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies [Electronic resource] / A. Schuhmacher, O. Gassmann, M. Hinder // Journal of Translational Medicine. – 2016. –Access mode:

- https://www.researchgate.net/publication/301667770_Changing_RD_models_in_research-based_pharmaceutical_companies (дата обращения – 10.01.2018).
164. Statista. Pharmaceutical research and development (R&D) – statistics & facts : website [Electronic resource]. – New York, 2021. –Access mode: <https://www.statista.com/topics/6755/pharmaceutical-research-and-development-randd/#dossierKeyfigures> (дата обращения: 29.11.2021)
165. Studme.org : website [Electronic resource]. –Access mode: https://studme.org/1256060722591/menedzhment/vidy_otsenki_parametrov_upravleniya (дата обращения: 16.02.2021).
166. Sullivan, T. A. Tough Road: Cost To Develop One New Drug Is \$2.6 Billion; Approval Rate for Drugs Entering Clinical Development is Less Than 12 % [Electronic resource] / T.A. Sullivan // Policy & Medicine. – 2018. –Access mode: <https://www.policymed.com/2014/12/a-tough-road-cost-to-develop-one-new-drug-is-26-billion-approval-rate-for-drugs-entering-clinical-de.html> (дата обращения – 24.06.2018).
167. Talevi, A. Challenges and opportunities with drug repurposing: finding strategies to find alternative uses of therapeutics [Electronic resource] / A. Talevi, C. L. Bellera // Expert Opinion on Drug Discovery. –2019. –P. 397-401. –Access mode: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17460441.2020.1704729> (дата обращения - 24.06.2020).
168. Tamlyn, O. Drug Repurposing Opportunities Growing [Electronic resource] / O. Tamlyn // Biocompare. –2017. –Access mode: <https://www.biocompare.com/Editorial-Articles/344366-Small-Molecule-Screens-Inform-Drug-Repurposing/> (дата обращения – 09.02.2020).
169. Technology and Innovation for the Future of Production: Accelerating Value Creation [Electronic resource]. –World Economic Forum, 2017. –Access mode: http://www3.weforum.org/docs/WEF_White_Paper_Technology_Innovation_Future_of_Production_2017.pdf (дата обращения – 10.01.2018).
170. Thayer, Ann M. Drug Repurposing. Finding new uses for approved drugs and shelved drug candidates is gaining steam as a pharmaceutical development strategy

- [Electronic resource] / Ann M. Thayer // C&EN. – 2012. – V.90. –Access mode: <https://cen.acs.org/articles/90/i40/Drug-Repurposing.html> (дата обращения: 15.06.2018).
171. The Day Everything Changed: A Timeline of March 11, 2020 [Electronic resource]. –NBC Boston, 2020. –Access mode: <https://www.nbcboston.com/news/coronavirus/the-day-everything-changed-a-timeline-of-march-11-2020/2325527/> (дата обращения - 17.04.2020).
172. The pharmaceutical industry in figures [Electronic resource]. –European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, 2012. –Access mode: https://efpia.eu/media/361960/efpia-pharmafigures2018_v07-hq.pdf (дата обращения: 18.04.2020).
173. The potential of drug repurposing in orphan drug development [Electronic resource]. –Pharmaceutical Technology, 2018. –Access mode: <https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/potential-drug-repurposing-orphan-drug-development/> (дата обращения: 18.01.2019).
174. Top 10 healthcare innovations. Achieving more for less [Electronic resource]. – Deloitte, 2016. –Access mode: <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/global/Documents/Life-Sciences-Health-Care/gx-lshc-top-10-health-care-innovations.pdf> (дата обращения – 16.09.2019).
175. U.S. Research and Development Funding and Performance: Fact Sheet [Electronic resource]. –Congressional Research Service Report, 2020. –Access mode: <https://fas.org/sgp/crs/misc/R44307.pdf> (дата обращения – 17.07.2020).
176. Urquhart, L. EvaluatePharma World Preview 2019, Outlook to 2024 [Electronic resource] / L. Urquhart // Evaluate. – 2019. –Access mode: https://info.evaluate.com/rs/607-YGS-364/images/EvaluatePharma_World_Preview_2019.pdf. (дата обращения - 16.07.2020).
177. Use of thalidomide in leprosy [Electronic resource]. –World Health Organization official website. –Access mode: <https://www.who.int/lep/research/thalidomide/en/>

(дата обращения: 24.08.2019).

178. Vaccines, Antibodies and Drug Libraries. The Possible COVID-19 Treatments Researchers Are Excited About [Electronic resource]. –TIME, 2020. –Access mode: <https://time.com/5819965/coronavirus-treatments-research/>(дата обращения – 15.04.2020).
179. Wong, S. Toward better drug repositioning: prioritizing and integrating existing methods into efficient pipelines [Electronic resource] / S. Wong, G. Jin // Drug Discovery Today. – Vol. 00. – 2014. – 8 p.
180. World Demographics [Electronic resource]. –Worldometer, 2020 –Access mode: <https://www.worldometers.info/demographics/world-demographics/> (дата обращения - 03.02.2020).
181. World Health Organization. Ten threats to global health in 2019 [Electronic resource]. – 2019. –Access mode: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019> (дата обращения – 09.02.2020).
182. Wu, C. Computational drug repositioning through heterogeneous network clustering [Electronic resource] / C. Wu, R.C. Gudivada, B.J. Aronow // BMC System Biology. – 2013. –Access mode: <https://bmcsystbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1752-0509-7-S5-S6#citeas> (дата обращения - 15.07.2018).
183. Zimmer, C. Old Drugs May Find a New Purpose: Fighting the Coronavirus [Electronic resource] / C. Zimmer // The New York Times. – 2020. –Access mode: <https://www.nytimes.com/2020/04/30/health/coronavirus-antiviral-drugs.html> (дата обращения – 10.05.2020).

Приложение А. Анкета для эксперта

Уважаемые коллеги!

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) проводит исследование по перепрофилированию лекарственных препаратов. Просим Вас принять участие в ранжированной оценке основных параметров-характеристик степени рациональности процесса разработки стратегий фармацевтических компаний по перепрофилированию в качестве эксперта.

I. Первоначально дайте ответы на следующие восемь вопросов:

1. Ваш возраст

- до 20 лет
- от 21 до 30 лет
- от 31 до 40 лет
- от 41 до 50 лет
- от 51 до 60 лет
- от 61 года

2. Департамент/отдел, в котором Вы работаете

- медицинский
- маркетинга
- производственный
- по работе с регуляторными органами
- продаж
- развития бизнеса
- юридический
- финансовый
- другой (укажите) _____

3. Ваша должность

- генеральный директор
- зам. генерального директора
- руководитель отдела
- заместитель заведующего отделом
- специалист
- стажер

4. Ваш общий стаж работы

- до 5 лет
- 5 – 10 лет
- 11 – 15 лет
- 16 – 20 лет
- более 20 лет

5. Ваш стаж работы в данном департаменте/отделе

- до 5 лет
- 5 – 10 лет
- 11 – 15 лет
- 16 – 20 лет
- более 20 лет

6. Ваш стаж работы в данной должности

- до 5 лет
- 5 – 10 лет
- 11 – 15 лет
- 16 – 20 лет
- более 20 лет

7. Ваша квалификационная категория/ученая степень

- без категории
- первая категория
- вторая категория
- высшая категория
- ученая степень
- кандидат наук
- доктор наук
- MBA

8. Характер Вашего высшего образования (или образований, если их несколько)

- медицинское
- фармацевтическое
- биологическое
- экономическое
- юридическое
- сельскохозяйственное
- военное

- управленческое
- педагогическое
- естественно-техническое
- гос. и муниц. управление
- гуманитарное
- общественно-политическое
- химическое
- физическое
- финансовое
- другое

II. Далее заполните нижеприведенную оценочную таблицу.

- 1) оцените значимость каждого параметра в баллах по шкале от 1 до 8 по мере ее возрастания.
- 2) проведите самооценку Вашей компетентности по каждому параметру по 5-балльной шкале

№	Параметр	Оценка параметра (1 – 8 баллов)	Самооценка (1 – 5 баллов)
1	Потребность в лекарственном препарате		
2	Новые показания к применению		
3	Изменение дозировки		
4	Изменение лекарственной формы и/или пути введения		
5	Лояльность лекарственной форме		
6	Изменение нозологии		
7	Изменение периода полувыведения		
8	Изученность механизма действия		
9	Полнота научных данных о рецепторе		
10	Достаточность научных данных		
11	Возможность государственной регистрации		
12	Возможность проведения клинических исследований		
13	Стоимость клинических исследований		
14	Длительность клинических исследований		
15	Временные затраты на перепрофилирование		
16	Экономическая выгода проекта		
17	Необходимые инвестиции в проект		
18	Распространенность заболевания (Демографическая структура потребителей)		
19	Длительность и периодичность курса лечения		
20	Расчет количества доз на пациента в год		
21	Ориентировочный спрос		
22	Маркетинговое сопровождение ЛП		
23	Конкурентная среда (широкая или узкая группа		

	конкурентов)		
24	Новый/дополнительный целевой сегмент потребителей		
25	Новая/ дополнительная целевая аудитория врачей (промежуточных потребителей)		
26	Смена профиля специальности врачей		
27	Ожидаемая прибыль проекта		
28	Реинвестиции		
29	Возможность государственного финансирования		
30	Производственные издержки		
31	Наличие производственной линии		
32	Территориальная распространенность		
33	Особые условия логистики		
34	Наличие GMP РФ/ЕАЭС		
35	Регламентация отпуска Определение статуса ЛП (орфанность и др.)		
36	Патентная защита		
37	Возможность коллаборации (сотрудничества)		
38	Возможность использования искусственного интеллекта		
39	Активность всероссийского союза пациентов		
40	Действия международных союзов пациентов		

Ваше мнение будет учтено!

Благодарим Вас за участие!

Приложение Б. Аналитическая таблица расчета корреляции Спирмена в IBM

SPSS Statistics

		Корреляции									
		VAR0 0001	VAR0 0002	VAR0 0003	VAR0 0004	VAR0 0005	VAR0 0006	VAR0 0007	VAR0 0008	VAR0 0009	VAR0 0010
VAR0 0001	Корреляция Пирсона знач. (двухсторон няя)	1	,779**	,639**	,642**	,667**	,545**	,455**	,481**	,401*	-,106
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
VAR0 0002	Корреляция Пирсона знач. (двухсторон няя)	,779**	1	,559**	,436**	,567**	,294	,251	,306	,316*	-,029
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
VAR0 0003	Корреляция Пирсона знач. (двухсторон няя)	,639**	,559**	1	,467**	,490**	,495**	,445**	,568**	,483**	-,079
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
VAR0 0004	Корреляция Пирсона знач. (двухсторон няя)	,642**	,436**	,467**	1	,771**	,511**	,492**	,453**	,607**	-,204
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
VAR0 0005	Корреляция Пирсона знач. (двухсторон няя)	,667**	,567**	,490**	,771**	1	,558**	,450**	,406**	,660**	-,339*
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
VAR0 0006	Корреляция Пирсона знач. (двухсторон няя)	,545**	,294	,495**	,511**	,558**	1	,670**	,647**	,591**	-,154
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
VAR0 0007	Корреляция Пирсона знач. (двухсторон няя)	,455**	,251	,445**	,492**	,450**	,670**	1	,811**	,566**	-,240
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
VAR0 0008	Корреляция Пирсона	,481**	,306	,568**	,453**	,406**	,647**	,811**	1	,586**	,024

VAR00 007	Корреляция Пирсона знач. (двухсторонняя) N	,040 ,807 40	,095 ,560 40	-,070 ,666 40	-,296 ,063 40	-,005 ,977 40	,306 ,055 40	,291 ,068 40	,224 ,165 40
VAR00 008	Корреляция Пирсона знач. (двухсторонняя) N	,240 ,136 40	,109 ,503 40	-,009 ,958 40	-,119 ,464 40	,008 ,959 40	,396* ,011 40	,420** ,007 40	,303 ,058 40
VAR00 009	Корреляция Пирсона знач. (двухсторонняя) N	,082 ,614 40	,070 ,670 40	-,004 ,981 40	-,074 ,651 40	,265 ,098 40	,232 ,149 40	,331* ,037 40	,353* ,026 40
VAR00 010	Корреляция Пирсона знач. (двухсторонняя) N	,623** <,001 40	,263 ,101 40	,436** ,005 40	,612** <,001 40	,336* ,034 40	,138 ,395 40	,154 ,344 40	,076 ,641 40
VAR00 011	Корреляция Пирсона знач. (двухсторонняя) N	1 ,416** 40	,238 ,008 40	,364* ,139 40	,356* ,021 40	,356* ,024 40	,219 ,175 40	,256 ,111 40	,270 ,092 40
VAR00 012	Корреляция Пирсона знач. (двухсторонняя) N	,416** ,008 40	1 ,031 40	,342* ,347 40	,153 ,347 40	,509** <,001 40	-,016 ,924 40	,168 ,299 40	,148 ,362 40
VAR00 013	Корреляция Пирсона знач. (двухсторонняя) N	,238 ,139 40	,342* ,031 40	1 ,001 40	,487** ,001 40	,549** <,001 40	,190 ,241 40	,192 ,236 40	,125 ,441 40
VAR00 014	Корреляция Пирсона знач. (двухсторонняя) N	,364* ,021 40	,153 ,347 40	,487** ,001 40	1 ,001 40	,365* ,020 40	,065 ,692 40	-,016 ,923 40	-,098 ,547 40
VAR00 015	Корреляция Пирсона	,356* 40	,509** 40	,549** 40	,365* 40	1 40	,070 40	,303 40	,247 40

	знач. (двухсторонняя))	,024	<,001	<,001	,020		,669	,058	,125
VAR00 016	Корреляция Пирсона	40	40	40	40	40	40	40	40
	знач. (двухсторонняя))	,219	-,016	,190	,065	,070	1	,770**	,422**
	Корреляция Пирсона	,175	,924	,241	,692	,669		<,001	,007
	знач. (двухсторонняя))	40	40	40	40	40	40	40	40
VAR00 017	Корреляция Пирсона	,256	,168	,192	-,016	,303	,770**	1	,517**
	знач. (двухсторонняя))	,111	,299	,236	,923	,058	<,001		<,001
	Корреляция Пирсона	40	40	40	40	40	40	40	40
VAR00 018	Корреляция Пирсона	,270	,148	,125	-,098	,247	,422**	,517**	1
	знач. (двухсторонняя))	,092	,362	,441	,547	,125	,007	<,001	
	N	40	40	40	40	40	40	40	40

** Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

* Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

Приложение В. Анкета для опроса специалистов фармацевтических компаний

Уважаемый коллега!

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) проводит исследование по вопросам перепрофилирования ЛП. Результаты опроса будут использованы в научно-практических целях. Просим Вас принять участие в исследовании и ответить на вопросы анкеты. Ваше мнение будет обязательно учтено.

Выберите вариант ответа, с которым Вы согласны, и отметьте его (галочкой или крестиком) в соответствующем ему квадрате или допишите свой ответ в свободной строке. Заранее благодарим за сотрудничество!

1. Ваш возраст

- до 20 лет
- от 21 до 30 лет
- от 31 до 40 лет
- от 41 до 50 лет
- от 51 до 60 лет
- от 61 года

2. Департамент/отдел, в котором Вы работаете

- медицинский
- маркетинга
- производственный
- по работе с регуляторными органами
- продаж
- развития бизнеса
- юридический
- финансовый
- другой (укажите) _____

3. Ваша должность

- генеральный директор
- зам. генерального директора
- руководитель отдела
- заместитель заведующего отделом
- специалист
- стажер

4. Ваш общий стаж работы

- до 5 лет
- 5 – 10 лет
- 11 – 15 лет
- 16 – 20 лет
- более 20 лет

5. Ваш стаж работы в данном департаменте/отделе

- до 5 лет
- 5 – 10 лет
- 11 – 15 лет
- 16 – 20 лет
- более 20 лет

6. Ваш стаж работы в данной должности

- до 5 лет
- 5 – 10 лет
- 11 – 15 лет
- 16 – 20 лет
- более 20 лет

7. Ваша квалификационная категория/ученая степень

- без категории
- первая категория
- вторая категория
- высшая категория
- ученая степень
- кандидат наук
- доктор наук
- MBA

8. Характер Вашего высшего образования (или образований, если их несколько)

- медицинское
- фармацевтическое
- биологическое
- экономическое
- юридическое
- сельскохозяйственное
- военное

- управленческое
- педагогическое
- естественно-техническое
- гос. и муниц. управление
- гуманитарное
- общественно-политическое
- химическое
- физическое
- финансовое
- другое

9. Оцените уровень Вашей компетентности по вопросам разработки /перепрофилирования ЛП по пятибалльной шкале

- 1 балл
- 2 балла
- 3 балла
- 4 балла
- 5 баллов

10. Известна ли Вам концепция перепрофилирования ЛП?

- да
- нет

11. При ответе на 10 вопрос «да», из каких источников Вы имеете о ней знания: из

- отечественных научных источников
- отечественных нормативных и правовых актов
- зарубежных научных источников
- опыта коллег
- личного опыта
- на конференциях, симпозиумах, конгрессах
- СМИ
- другие источники (впишите какие) _____

12. На Ваш взгляд, перспективна ли стратегия перепрофилирования ЛП в российских условиях

- да, вполне
- скорее да, чем нет
- затрудняюсь ответить
- скорее нет, чем да
- нет

13. На Ваш взгляд, перспективна ли стратегия перепрофилирования ЛП для Вашей компании

- да, вполне
- скорее да, чем нет
- затрудняюсь ответить
- скорее нет, чем да
- нет

14. Выделите наиболее важные на Ваш взгляд основные трудности для разработки рациональной стратегии перепрофилирования ЛП для Вашей компании (выберите не более 2 вариантов ответа)

- трудности в соблюдении правовых, экономических и нормативных условий
- отсутствие единой синхронизированной и стандартизированной информационной базы
- отсутствие доступа к химическим библиотекам передовых фармацевтических компаний
- возможная необходимость проведения полного цикла исследования
- прогнозирование может не сработать
- не достаточное обеспечение кадрами
- недостаточно финансовых ресурсов
- недостаточность накопленного опыта
- недостаточная информационная база процесса перепрофилирования
- отсутствие научных кадров в компании
- другое (что именно) _____

15. Какие из перечисленных ниже факторов наиболее эффективно влияют на развитие перепрофилирования ЛП в России?

- дешевле процесс вывода на рынок
- быстрее процесс вывода на рынок
- ниже процент неудач
- другое (что именно) _____

16. Что, по Вашему мнению, препятствует более эффективному развитию деятельности фармкомпаний по перепрофилированию ЛП в РФ (Выбрать не более 2 вариантов ответов или вписать свой)

- отсутствие методических рекомендаций по разработке стратегий перепрофилирования
- недостаточная квалификация лиц, принимающих решения в части

перепрофилирования ЛП

- дефицит обученных кадров
- недостаточный уровень знаний
- несовершенство нормативно-правовой базы
- недостаточный учет современных потребностей медицины
- недостаточный учет интересов потребителей
- другое (что именно) _____

17. В условиях пандемии коронавирусной инфекции развитие перепрофилирования ЛП

- абсолютно необходимо
- целесообразно
- возможно может быть целесообразным
- скорее может быть не целесообразным
- абсолютно нецелесообразно

Спасибо за участие в исследовании!

Приложение Г. Перечень перепрофилированных ЛП, зарегистрированных в общемировом и российском масштабе

МНН	Изначальное показание к применению	Новое показание к применению	Фармацевтическая компания	Страна разработчик
Гемцитабин	Противовирусное	Противоопухолевое средство	Eli Lilly	США
Рапосифен	Остеопороз	Рак молочной железы	Eli Lilly	США
Финастерид	Гипертензия	Доброкачественная гиперплазия простаты	Merck	США
Финастерид	Гипертензия	Облысение мужского типа	Merck	США
Леналидомид	Структурный аналог Талидомида	Множественная миелома	Celgene	США
Силденафил	Эректильная дисфункция	Легочная артериальная гипертензия	Pfizer	США
Ритуксимаб	Противораковое	Ревматоидный артрит	Biogen IDEC/Roche	Великобритания/Швейцария
Диметилфумарат	Псориаз	Рассеянный склероз	Biogen IDEC	Германия/Великобритания
Талидомид	Противорвотное	Лепра	Celgene	США
		Множественная миелома	Celgene	США
Силденафил	Ангинальное средство	Эректильная дисфункция	Pfizer	США
Цертоллизумаб пэггол	Ревматоидный артрит, Аксиальный спондилартрит, Б	Умеренная и тяжелая форма бляшечного псориаза(2018)	UCB Pharma S.A.	Бельгия
Циклоспорин А	Ревматоидный артрит, дерматит, нефритический синдр	Алопеция	Университет Манчестера	Великобритания
Олапариб	Рак яичников (капс)	Расширение контингента пациенток при раке яичников (табл)	Astra Zeneca, MSD	Великобритания/Швеция
Пембролизумаб	Меланома, мелкоклеточный рак легкого	Метастатический рак шейки матки	Merck	США
		Гепатоцеллюлярная карцинома	Merck	США
Инсулин	Иньекции	Перорально	Harvard	США
Бевацизумаб	Онкопрепарат (10 показаний)	Рак яичников III и IV	Roche	Швейцария
Упадацитиниб	Ревматоидный артрит, Болезнь Крона	Атолический дерматит	AbbVie	США
Эмицизумаб	Гемофилия А с ингибиторами к фактору VIII	Гемофилия А без ингибиторов к фактору VIII	Roche	Швейцария
Ниволумаб	Меланома	Мелкоклеточный рак легкого	Bristol-Myers Squibb	США
		Гепатоцеллюлярный рак	Bristol-Myers Squibb	США
		Меланома с поражением лимфатических узлов или метастазами	Bristol-Myers Squibb	США
		Метастатический колоректальный рак	Bristol-Myers Squibb	США
Рибоциклиб	Противоопухолевый препарат	Эндокринная терапия у женщин в предклимактерический, климак	Novartis	Швейцария
Росиглитазон	Противодиабетическое средство	Лечение малярии	GSK	Великобритания
Клиндамицин	Антибиотик широкого спектра	Лечение малярии у детей	Pfizer	США
Иматиниб	Лечение лейкемии	Неосложненная малярия	Novartis	Швейцария
Тинидазол	Трихомониаз	Лечение малярии	Presutti Laboratories	США
Азитромицин	Антибиотик широкого спектра	Лечение туберкулеза	Pliva	Хорватия
Доксициклин	Антибиотик широкого спектра	Лечение туберкулеза	Astellas	Япония
Итраконазол	Противогрибковое средство	Рак простаты	Johnson&Johnson	США
Дисульфирам + Медь	Лечение алкоголизма	Рак молочной железы с метастазами	University of Copenhagen	Дания
Декстрометорфан	Лечение сухого кашля	Диабет II типа		
Ацетритин	Псориаз	Болезнь Альцгеймера	Actavis	Ирландия
Рилпападил	Лечение атеросклероза	Болезнь Альцгеймера		
Карведилол	Артериальная гипертензия	Болезнь Альцгеймера	Sandoz	Швейцария
Исрадилин	Артериальная гипертензия	Болезнь Паркинсона		
Нилотиниб	Лечение лейкемии	Болезнь Паркинсона	Novartis	Швейцария
Пиоглитазон	Диабет II типа	Болезнь Паркинсона	Sandoz	
Миноциклин	Инфекции верхних дыхательных путей	Болезнь Гентингтона		
Фенофибрат	Лечение гиперлипидемии	Болезнь Гентингтона	Abbott	США
Дифенгидрамин	Противорвотное	Лечение мигрени		
Мифепристон	Прерывание беременности	Биполярная депрессия		
Изотретиноин	Лечение акне	Рефракторная нейробластома	Roche	Швейцария
Пропранолол	Заболевания ЦНС	Остеопороз		
Эфлорнитин	Гирсутизм на лице	Африканский трипасомиаз		
Ацетилсалициловая кислота	Ревматизм, Анальгетик	Антиагрегант, НПВС	Bayer	Германия

Приложение Д. Результаты оценки экспертами значимости параметров

№ Параметр	R&D						Среднее значение
	Оценка Эксперта 1	Самооценка Эксперта 1	Оценка Эксперта 2	Самооценка Эксперта 2	Оценка Эксперта 3	Самооценка Эксперта 3	
1 Потребность в лекарственном препарате	8	4	8	5	7	4	7,692
2 Новые показания к применению	4	3	3	2	5	3	4,125
3 Изменение дозировки	3	5	5	4	5	5	4,286
4 Изменение лекарственной формы и/или пути введения	2	5	4	3	4	4	3,167
5 Лояльность лекарственной форме	1	2	1	2	3	1	1,400
6 Изменение нозологии	6	3	5	2	2	3	4,250
7 Изменение периода полувыведения	6	3	6	1	3	5	4,333
8 Изученность механизма действия	8	5	8	5	7	5	7,667
9 Полнота научных данных о рецепторе	8	5	8	5	8	5	8,000
10 Достаточность научных данных	8	5	8	5	8	5	8,000
11 Возможность государственной регистрации	6	1	5	2	4	4	4,571
12 Возможность проведения клинических исследований	6	1	7	2	4	2	5,600
13 Стоимость клинических исследований	3	2	5	2	5	2	4,333
14 Длительность клинических исследований	4	2	1	3	5	2	3,000
15 Временные затраты на перепрофилирование	5	4	6	2	7	3	5,889
16 Экономическая выгода проекта	6	2	7	1	5	2	5,800
17 Необходимые инвестиции в проект	4	2	5	1	3	4	3,571
18 Распространенность заболевания (Демографическая структура потребителей)	5	3	3	2	1	4	2,778
19 Длительность и периодичность курса лечения	4	2	8	2	2	4	4,000
20 Расчет количества доз на пациента в год	4	3	8	4	2	4	4,727
21 Ориентировочный спрос	1	1	2	2	1	2	1,400
22 Маркетинговое сопровождение ЛП	2	1	1	1	1	1	1,333
23 Конкурентная среда (широкая или узкая группа конкурентов)	2	1	5	3	1	1	3,600
24 Новый/ дополнительный целевой сегмент потребителей	4	1	5	1	3	2	3,750
25 Новая/ дополнительная целевая аудитория врачей (промежуточных потребителей)	1	1	5	1	2	2	2,500
26 Смена профиля специальности врачей	3	3	1	1	1	4	1,750
27 Ожидаемая прибыль проекта	4	2	6	1	2	1	4,000
28 Реинвестиции	1	1	3	2	1	1	2,000
29 Возможность государственного финансирования	7	4	8	3	6	2	7,111
30 Производственные издержки	3	2	7	4	4	2	5,250
31 Наличие производственной линии	1	1	3	1	1	1	1,667
32 Территориальная распространенность заболеваемости	1	3	3	2	2	3	1,875
33 Особые условия логистики	1	2	1	1	1	1	1,000
34 Наличие GMP РФ/ЕАЭС	1	1	1	1	3	1	1,667
35 Регламентация отпуска, Определение статуса ЛП (орфанность и др.)	7	2	7	3	2	2	5,571
36 Патентная защита	6	4	6	3	3	4	4,909
37 Возможность коллаборации (сотрудничества)	8	4	8	3	2	2	6,667
38 Возможность использования искусственного интеллекта	6	2	8	4	6	1	7,143
39 Активность всероссийского союза пациентов	1	1	1	3	1	1	1,000
40 Действия международных союзов пациентов	1	1	1	3	1	1	1,000

№ Параметр	Медицинский отдел						Среднее значение
	Оценка Эксперта 1	Самооценка Эксперта 1	Оценка Эксперта 2	Самооценка Эксперта 2	Оценка Эксперта 3	Самооценка Эксперта 3	
1 Потребность в лекарственном препарате	8	5	8	5	8	4	8,000
2 Новые показания к применению	7	4	8	3	8	5	7,667
3 Изменение дозировки	7	5	6	5	5	5	6,000
4 Изменение лекарственной формы и/или пути введения	7	5	8	4	5	5	6,571
5 Лояльность лекарственной форме	3	4	3	3	1	2	2,556
6 Изменение нозологии	7	3	6	4	8	5	7,083
7 Изменение периода полувыведения	7	5	8	4	4	5	6,214
8 Изученность механизма действия	7	5	8	4	7	5	7,286
9 Полнота научных данных о рецепторе	8	4	7	2	3	5	5,545
10 Достаточность научных данных	8	5	7	3	8	5	7,769
11 Возможность государственной регистрации	8	2	5	4	5	4	5,600
12 Возможность проведения клинических исследований	8	5	8	5	8	5	8,000
13 Стоимость клинических исследований	7	5	6	5	8	5	7,000
14 Длительность клинических исследований	8	5	7	5	7	5	7,333
15 Временные затраты на перепрофилирование	7	4	6	3	4	5	5,500
16 Экономическая выгода проекта	7	2	8	2	3	4	5,250
17 Необходимые инвестиции в проект	2	3	2	1	4	3	2,857
18 Распространенность заболевания (Демографическая структура потребителей)	7	4	8	5	4	5	6,286
19 Длительность и периодичность курса лечения	7	5	8	5	4	5	6,333
20 Расчет количества доз на пациента в год	7	5	8	5	1	5	5,333
21 Ориентировочный спрос	1	2	3	4	1	5	1,727
22 Маркетинговое сопровождение ЛП	1	1	2	4	4	3	2,625
23 Конкурентная среда (широкая или узкая группа конкурентов)	4	3	6	4	1	4	3,636
24 Новый/ дополнительный целевой сегмент потребителей	7	2	6	4	6	4	6,200
25 Новая/ дополнительная целевая аудитория врачей (промежуточных потребителей)	4	2	2	4	1	4	2,000
26 Смена профиля специальности врачей	7	5	5	4	2	4	4,846
27 Ожидаемая прибыль проекта	4	1	5	3	4	2	4,500
28 Реинвестиции	1	1	4	2	2	2	2,600
29 Возможность государственного финансирования	4	2	5	2	4	3	4,286
30 Производственные издержки	1	1	3	2	2	2	2,200
31 Наличие производственной линии	3	1	2	1	1	1	2,000
32 Территориальная распространенность заболеваемости	1	3	1	4	3	4	1,727
33 Особые условия логистики	1	1	2	2	1	3	1,333
34 Наличие GMP РФ/ЕАЭС	1	1	2	2	4	4	3,000
35 Регламентация отпуска, Определение статуса ЛП (орфанность и др.)	8	4	6	4	8	5	7,385
36 Патентная защита	6	2	6	2	8	4	7,000
37 Возможность коллаборации (сотрудничества)	6	1	5	2	1	4	2,857
38 Возможность использования искусственного интеллекта	7	1	5	1	2	4	3,333
39 Активность всероссийского союза пациентов	6	3	2	2	1	3	3,125
40 Действия международных союзов пациентов	7	3	2	2	1	3	3,500

№ Параметр	Регуляторный отдел				Среднее значение
	Оценка Эксперта 1	Самооценка Эксперта 1	Оценка Эксперта 2	Самооценка Эксперта 2	
1 Потребность в лекарственном препарате	7	4	6	4	6,692
2 Новые показания к применению	8	2	8	4	7,750
3 Изменение дозировки	8	4	8	5	7,750
4 Изменение лекарственной формы и/или пути введения	8	2	5	4	6,455
5 Лояльность лекарственной форме	1	2	2	2	1,400
6 Изменение номенклатуры	7	4	7	2	6,714
7 Изменение периода полувыведения	6	2	1	2	3,600
8 Изученность механизма действия	4	3	3	3	4,500
9 Полнота научных данных о рецептуре	6	3	6	2	6,444
10 Достаточность научных данных	5	3	6	2	6,556
11 Возможность государственной регистрации	8	5	8	5	7,333
12 Возможность проведения клинических исследований	7	5	7	5	7,286
13 Стоимость клинических исследований	7	4	7	4	6,455
14 Длительность клинических исследований	8	4	6	4	6,000
15 Временные затраты на перепрофилирование	6	4	7	3	4,818
16 Экономическая выгода проекта	7	4	8	2	7,250
17 Необходимые инвестиции в проект	3	4	1	1	2,500
18 Распространенность заболевания (Демографическая структура потребителей)	2	3	1	2	2,300
19 Длительность и периодичность курса лечения	3	3	1	1	4,444
20 Расчет количества доз на пациента в год	1	3	4	1	4,111
21 Ориентировочный спрос	1	2	1	1	1,250
22 Маркетинговое сопровождение ЛП	1	2	4	1	2,000
23 Конкурентная среда (широкая или узкая группа конкурентов)	2	3	1	2	1,429
24 Новый/ дополнительный целевой сегмент потребителей	7	3	5	2	6,333
25 Новая/ дополнительная целевая аудитория врачей (промежуточных потребителей)	3	3	1	2	2,167
26 Смена профиля специальности врачей	4	1	1	3	2,000
27 Ожидаемая прибыль проекта	4	2	2	2	3,000
28 Реинвестиции	1	1	1	1	1,333
29 Возможность государственного финансирования	2	2	4	2	2,600
30 Производственные издержки	3	1	3	2	2,200
31 Наличие производственной линии	1	3	2	1	2,000
32 Территориальная распространенность заболеваемости	6	3	3	3	3,625
33 Особые условия логистики	3	1	1	1	1,667
34 Наличие GMP РФ/ЕАЭС	8	5	8	4	7,385
35 Регламентация отпуска, Определение статуса ЛП (орфанность и др.)	8	5	7	5	5,929
36 Патентная защита	7	4	7	4	6,182
37 Возможность коллаборации (сотрудничества)	8	1	6	3	5,600
38 Возможность использования искусственного интеллекта	3	1	4	3	3,200
39 Активность всероссийского союза пациентов	1	1	1	1	1,333
40 Действия международных союзов пациентов	1	1	1	3	1,667

№ Параметр	Коммерческий отдел						Среднее значение
	Оценка Эксперта 1	Самооценка Эксперта 1	Оценка Эксперта 2	Самооценка Эксперта 2	Оценка Эксперта 3	Самооценка Эксперта 3	
1 Потребность в лекарственном препарате	8	5	8	5	8	5	8,000
2 Новые показания к применению	7	4	4	2	6	3	6,000
3 Изменение дозировки	3	4	4	2	4	3	3,556
4 Изменение лекарственной формы и/или пути введения	2	3	4	2	6	3	4,000
5 Лояльность лекарственной форме	4	4	1	2	3	3	3,000
6 Изменение нозологии	4	2	5	2	8	4	6,250
7 Изменение периода полувыведения	1	2	1	2	5	3	2,714
8 Изученность механизма действия	2	2	5	2	5	2	4,000
9 Полнота научных данных о рецепторе	4	1	6	2	4	2	4,800
10 Достаточность научных данных	7	1	6	4	3	2	5,286
11 Возможность государственной регистрации	8	3	7	5	8	2	7,500
12 Возможность проведения клинических исследований	5	2	7	5	6	2	6,333
13 Стоимость клинических исследований	8	4	7	4	8	2	7,600
14 Длительность клинических исследований	5	2	7	4	7	2	6,500
15 Временные затраты на перепрофилирование	8	2	8	4	6	3	7,333
16 Экономическая выгода проекта	8	5	8	5	8	5	8,000
17 Необходимые инвестиции в проект	7	5	7	5	8	5	7,333
18 Распространенность заболевания (Демографическая структура потребителей)	6	4	7	5	5	5	6,000
19 Длительность и периодичность курса лечения	4	4	5	3	2	5	3,417
20 Расчет количества доз на пациента в год	7	4	5	3	3	5	4,833
21 Ориентировочный спрос	8	4	5	3	8	5	7,250
22 Маркетинговое сопровождение ЛП	8	4	7	4	8	5	7,692
23 Конкурентная среда (широкая или узкая группа конкурентов)	6	4	8	4	8	5	7,385
24 Новый/ дополнительный целевой сегмент потребителей	8	4	8	5	6	5	7,286
25 Новая/ дополнительная целевая аудитория врачей (промежуточных потребителей)	7	4	8	5	7	5	7,357
26 Смена профиля специальности врачей	6	2	2	2	5	5	4,556
27 Ожидаемая прибыль проекта	8	4	8	4	8	5	8,000
28 Реинвестиции	7	5	8	3	8	5	7,615
29 Возможность государственного финансирования	8	5	7	1	8	4	7,900
30 Производственные издержки	8	4	7	4	8	5	7,692
31 Наличие производственной линии	7	5	6	5	2	5	5,000
32 Территориальная распространенность заболеваемости	7	5	4	4	2	5	4,357
33 Особые условия логистики	4	3	1	2	2	4	2,444
34 Наличие GMP РФ/ЕАЭС	5	5	8	4	2	5	4,786
35 Регламентация отпуска, Определение статуса ЛП (орфанность и др.)	4	5	4	4	1	5	2,929
36 Патентная защита	8	5	8	4	5	4	7,077
37 Возможность коллаборации (сотрудничества)	7	4	6	3	3	4	5,273
38 Возможность использования искусственного интеллекта	7	2	7	2	1	3	4,429
39 Активность всероссийского союза пациентов	8	2	6	2	1	2	5,000
40 Действия международных союзов пациентов	8	2	6	2	1	2	5,000

№, Параметр	Отдел маркетинга и дистрибуции						Среднее значение
	Оценка Эксперта 1	Самооценка Эксперта 1	Оценка Эксперта 2	Самооценка Эксперта 2	Оценка Эксперта 3	Самооценка Эксперта 3	
1 Потребность в лекарственном препарате	7	5	8	5	7	5	7,333
2 Новые показания к применению	8	5	8	3	6	4	7,333
3 Изменение дозировки	3	2	4	2	3	4	3,250
4 Изменение лекарственной формы и/или пути введения	3	3	5	3	6	3	4,667
5 Лояльность лекарственной форме	5	5	6	3	2	4	4,250
6 Изменение нозологии	5	4	6	4	2	2	4,800
7 Изменение периода полувыведения	5	3	1	4	4	2	3,000
8 Изученность механизма действия	4	3	6	4	3	2	4,667
9 Полнота научных данных о рецепторе	6	3	7	3	2	2	5,375
10 Достаточность научных данных	5	3	7	3	4	2	5,500
11 Возможность государственной регистрации	6	3	7	4	7	4	6,727
12 Возможность проведения клинических исследований	2	3	4	4	5	2	3,556
13 Стоимость клинических исследований	5	3	6	4	6	2	5,667
14 Длительность клинических исследований	2	3	3	4	4	2	2,889
15 Временные затраты на перепрофилирование	8	4	7	4	3	3	6,273
16 Экономическая выгода проекта	8	5	8	5	8	5	8,000
17 Необходимые инвестиции в проект	7	5	8	4	6	3	7,083
18 Распространенность заболевания (Демографическая структура потребителей)	4	5	6	5	2	4	4,143
19 Длительность и периодичность курса лечения	6	5	8	5	7	4	7,000
20 Расчет количества доз на пациента в год	8	5	5	5	7	4	6,643
21 Ориентировочный спрос	8	5	8	5	8	5	8,000
22 Маркетинговое сопровождение ЛП	8	5	8	5	6	5	7,333
23 Конкурентная среда (широкая или узкая группа конкурентов)	8	5	6	5	8	5	7,333
24 Новый/ дополнительный целевой сегмент потребителей	8	5	7	5	6	5	7,000
25 Новая/ дополнительная целевая аудитория врачей (промежуточных потребителей)	7	5	7	5	7	5	7,000
26 Смена профиля специальности врачей	7	4	4	4	2	4	4,333
27 Ожидаемая прибыль проекта	8	5	8	5	7	5	7,667
28 Реинвестиции	3	4	6	5	2	2	4,182
29 Возможность государственного финансирования	2	5	5	5	3	2	3,417
30 Производственные издержки	7	4	6	4	5	3	6,091
31 Наличие производственной линии	7	3	7	5	5	3	6,455
32 Территориальная распространенность заболеваемости	7	5	6	5	2	5	5,000
33 Особые условия логистики	1	3	5	3	2	2	2,750
34 Наличие GMP РФ/ЕАЭС	3	3	1	5	3	3	2,091
35 Регламентация отпуска, Определение статуса ЛП (орфанность и др.)	3	5	4	5	1	5	2,667
36 Патентная защита	7	5	8	5	3	4	6,214
37 Возможность коллаборации (сотрудничества)	5	3	7	5	5	4	5,833
38 Возможность использования искусственного интеллекта	6	3	7	4	2	2	5,556
39 Активность всероссийского союза пациентов	2	4	8	5	3	2	4,909
40 Действия международных союзов пациентов	2	4	8	5	3	2	4,909

№ Параметр	Отдел фармацевтического производства						Среднее значение
	Оценка Эксперта 1	Самооценка Эксперта 1	Оценка Эксперта 2	Самооценка Эксперта 2	Оценка Эксперта 3	Самооценка Эксперта 3	
1 Потребность в лекарственном препарате	8	4	7	3	7	5	7,333
2 Новые показания к применению	1	1	2	2	5	4	3,571
3 Изменение дозировки	2	4	4	5	3	2	3,091
4 Изменение лекарственной формы и/или пути введения	8	3	7	3	5	3	6,667
5 Лояльность лекарственной форме	3	2	1	2	1	4	1,500
6 Изменение нозологии	6	1	7	1	4	3	5,000
7 Изменение периода полувыведения	1	2	2	1	3	3	2,167
8 Изученность механизма действия	2	2	2	1	4	3	3,000
9 Полнота научных данных о рецепторе	1	2	2	1	4	3	2,667
10 Достаточность научных данных	7	2	7	1	1	3	4,000
11 Возможность государственной регистрации	4	3	5	5	5	4	4,750
12 Возможность проведения клинических исследований	1	2	3	2	3	2	2,333
13 Стоимость клинических исследований	2	2	3	2	5	2	3,333
14 Длительность клинических исследований	1	2	1	2	3	2	1,667
15 Временные затраты на перепрофилирование	8	2	6	1	5	2	6,400
16 Экономическая выгода проекта	7	4	7	5	2	4	5,462
17 Необходимые инвестиции в проект	2	3	1	3	3	3	2,000
18 Распространенность заболевания (Демографическая структура потребителей)	2	3	1	2	5	4	3,111
19 Длительность и периодичность курса лечения	1	3	1	3	5	4	2,600
20 Расчет количества доз на пациента в год	3	3	5	3	6	4	4,800
21 Ориентировочный спрос	1	3	6	3	3	4	3,300
22 Маркетинговое сопровождение ЛП	2	3	1	1	2	2	1,833
23 Конкурентная среда (широкая или узкая группа конкурентов)	1	3	4	2	1	2	1,857
24 Новый/ дополнительный целевой сегмент потребителей	7	2	5	2	6	2	6,000
25 Новая/ дополнительная целевая аудитория врачей (промежуточных потребителей)	1	2	2	2	1	2	1,333
26 Смена профиля специальности врачей	2	2	1	1	1	1	1,500
27 Ожидаемая прибыль проекта	3	4	3	2	4	3	3,333
28 Реинвестиции	1	4	3	3	2	4	1,909
29 Возможность государственного финансирования	1	3	4	2	6	2	3,286
30 Производственные издержки	7	5	5	5	6	5	6,000
31 Наличие производственной линии	8	5	8	5	8	5	8,000
32 Территориальная распространенность заболеваемости	1	5	3	5	2	4	2,000
33 Особые условия логистики	5	5	3	4	1	4	3,154
34 Наличие GMP РФ/ЕАЭС	8	5	8	5	8	5	8,000
35 Регламентация отпуска, Определение статуса ЛП (орфанность и др.)	2	4	1	5	2	5	1,643
36 Патентная защита	6	4	3	3	2	3	3,900
37 Возможность коллаборации (сотрудничества)	5	3	6	1	4	4	4,625
38 Возможность использования искусственного интеллекта	5	2	2	1	1	2	2,800
39 Активность всероссийского союза пациентов	1	3	1	1	2	1	1,200
40 Действия международных союзов пациентов	1	3	1	1	1	1	1,000

№	Параметр	R&D	Медицинский отдел	Регуляторный отдел	Коммерческий отдел	Отдел маркетинга и дистрибуции	Отдел фармацевтического производства	Итоговое среднее значение
		Среднее значение	Среднее значение	Среднее значение	Среднее значение	Среднее значение	Среднее значение	
1	Потребность в лекарственном препарате	7,692	8,000	6,692	8,000	7,333	7,333	7,509
2	Новые показания к применению	4,125	7,667	7,750	6,000	7,333	3,571	6,074
3	Изменение дозировки	4,286	6,000	7,750	3,556	3,250	3,091	4,655
4	Изменение лекарственной формы и/или пути введения	3,167	6,571	6,455	4,000	4,667	6,667	5,254
5	Лояльность лекарственной форме	1,400	2,556	1,400	3,000	4,250	1,500	2,351
6	Изменение нозологии	4,250	7,083	6,714	6,250	4,800	5,000	5,683
7	Изменение периода полувыведения	4,333	6,214	3,600	2,714	3,000	2,167	3,671
8	Изученность механизма действия	7,667	7,286	4,500	4,000	4,667	3,000	5,187
9	Полнота научных данных о рецепторе	8,000	5,545	6,444	4,800	5,375	4,667	5,472
10	Достаточность научных данных	8,000	7,769	6,556	5,286	5,500	4,000	6,185
11	Возможность государственной регистрации	4,571	5,600	7,333	7,500	6,727	4,750	6,080
12	Возможность проведения клинических исследований	5,600	8,000	7,286	6,333	3,556	2,333	5,518
13	Стоимость клинических исследований	4,333	7,000	6,455	7,600	5,667	3,333	5,731
14	Длительность клинических исследований	3,000	7,333	6,000	6,500	2,889	1,667	4,565
15	Временные затраты на перепрофилирование	5,889	5,500	4,818	7,333	6,273	6,400	6,036
16	Экономическая выгода проекта	5,800	5,250	7,250	8,000	8,000	5,462	6,627
17	Необходимые инвестиции в проект	3,571	2,857	2,500	7,333	7,083	2,000	4,224
18	Распространенность заболевания (Демографическая структура потребителей)	2,778	6,286	2,300	6,000	4,143	3,111	4,103
19	Длительность и периодичность курса лечения	4,000	6,333	4,444	3,417	7,000	2,600	4,632
20	Расчет количества доз на пациента в год	4,727	5,333	4,111	4,833	6,643	4,800	5,075
21	Ориентировочный спрос	1,400	1,727	1,250	7,250	8,000	3,300	3,821
22	Маркетинговое сопровождение ЛП	1,333	2,625	2,000	7,692	7,333	1,833	3,803
23	Конкурентная среда (широкая или узкая группа конкурентов)	3,600	3,636	1,429	7,385	7,333	1,857	4,207
24	Новый/ дополнительный целевой сегмент потребителей	3,750	6,200	6,333	7,286	7,000	6,000	6,095
25	Новая/ дополнительная целевая аудитория врачей (промежуточных потребителей)	2,500	2,000	2,167	7,357	7,000	1,333	3,726
26	Смена профиля специальности врачей	1,750	4,846	2,000	4,556	4,333	1,500	3,164
27	Ожидаемая прибыль проекта	4,000	4,500	3,000	8,000	7,667	3,333	5,083
28	Рейнвестиции	2,000	2,600	1,333	7,615	4,182	1,909	3,273
29	Возможность государственного финансирования	7,111	4,286	2,600	7,900	3,417	3,286	4,767
30	Производственные издержки	5,250	2,200	2,200	7,692	6,091	6,000	4,906
31	Наличие производственной линии	1,667	2,000	2,000	5,000	6,455	8,000	4,187
32	Территориальная распространенность заболеваемости	1,875	1,727	3,625	4,357	5,000	2,000	3,097
33	Особые условия логистики	1,000	1,333	1,667	2,444	2,750	3,154	2,058
34	Наличие GMP РФ/ЕАЭС	1,667	3,000	7,385	4,786	2,091	8,000	4,488
35	Регламентация отпуска, Определение статуса ЛП (орфанность и др.)	5,571	7,385	5,929	2,929	2,667	1,643	4,354
36	Патентная защита	4,909	7,000	6,182	7,077	6,214	3,900	5,880
37	Возможность коллаборации (сотрудничества)	6,667	2,857	5,600	5,273	5,833	4,625	5,142
38	Возможность использования искусственного интеллекта	7,143	3,333	3,200	4,429	5,556	2,800	4,410
39	Активность всероссийского союза пациентов	1,000	3,125	1,333	5,000	4,909	1,200	2,761
40	Действия международных союзов пациентов	1,000	3,500	1,667	5,000	4,909	1,000	2,846

Приложение Е. Статистические критерии расчета коэффициента Кендалла

1 Статистические критерии	
N	3
W Кендалла	0,774
Хи-квадрат	90,536
ст.св.	39
Асимп. знач.	<,001
2 Статистические критерии	
N	3
W Кендалла	0,742
Хи-квадрат	86,813
ст.св.	39
Асимп. знач.	<,001
3 Статистические критерии	
N	3
W Кендалла	0,744
Хи-квадрат	87,014
ст.св.	39
Асимп. знач.	<,001
4 Статистические критерии	
N	3
W Кендалла	0,651
Хи-квадрат	76,131
ст.св.	39
Асимп. знач.	<,001
5 Статистические критерии	
N	3
W Кендалла	0,661
Хи-квадрат	77,357
ст.св.	39
Асимп. знач.	<,001
6 Статистические критерии	
N	3

W Кендаллаа	0,654
Хи-квадрат	76,543
ст.св.	39
Асимп. знач.	<,001

Статистические критерии - общий

N	18
W Кендаллаа	0,275
Хи-квадрат	192,784
ст.св.	39
Асимп. знач.	<,001

Методический подход к определению потенциала компании в перепрофилировании лекарственного препарата

Предназначены для использования специалистами фармацевтических компаний и позволяют повысить качество и доказательность оценки.

Цель: предоставить специалистам фармацевтических компаний практические рекомендации, которые созданы на основе сформированной единой терминологической базы, систематизации и унификация критериев однозначной идентификации объекта оценки с участием экспертов, шкалы определения промежуточных и итоговых результатов.

Использование Методических рекомендаций позволит обеспечить последовательность и единообразие процесса оценки; достаточную гибкость в применении подходов к оценке, позволяющую учесть особенности, прозрачность и проверяемость результатов оценки.

Объект оценки – потенциал компании в области перепрофилирования.

Источники информации:

- Система внутренней отчетности компании
- Результаты маркетинговых исследований
- Аналитические обзоры рынка ЛС
- Законодательно-нормативная база РФ в сфере обращения ЛС
- Показатели мониторинга конкурентной среды
- Данные научной медицинской и фармацевтической литературы
- Государственный реестр лекарственных средств РФ
- Результаты доклинических и клинических исследований
- Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов

С учетом многоаспектности исходной информации с целью обеспечения достоверности оценки к определению значимости оцениваемых параметров были привлечены специалисты фармацевтических компаний из различных отделов.

Итоговые результаты каждого этапа определить по следующему алгоритму.

Оценке предшествовал ряд процедур:

- формирование перечня вопросов, на которые необходимо получить ответы экспертов;
- определение числа экспертов и составление списка экспертов, обладающих необходимой квалификацией;
- сбор и обработка сведений об эксперте, характеризующих его компетентность: специализацию, квалификацию, опыт в соответствующей области;
- обработка и интерпретация результатов экспертной оценки значимости каждого параметра.

На основе полученных достоверных показателей значимости всех оцениваемых параметров была разработана унифицированная форма – бланк оценки, который прилагается к настоящим рекомендациям, который необходимо заполнить с целью определения потенциала компании.

Вам предлагается заполнить бланк оценки по разработанной форме, который прилагается к данным рекомендациям.

Алгоритм дальнейших Ваших действий представлен в виде трех этапов:

I Этап.



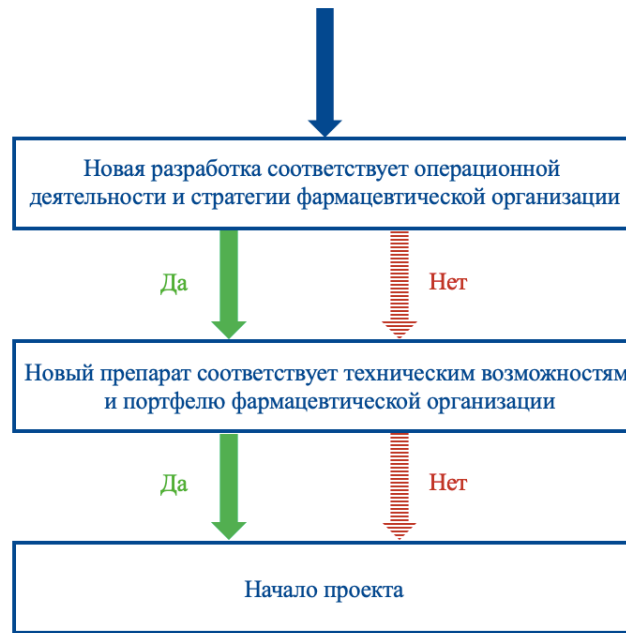


II Этап.

№	Параметр	Вес параметра	Оценка (1-8 баллов)	Параметр	Вес параметра	Оценка (1-8 баллов)	Параметр	Вес параметра	Оценка (1-8 баллов)
I. Оценка параметров экспертами.									
	Срок окупаемости проекта			Необходимые инвестиции			Экономическая выгода		
1	Достаточность научных данных	8		Изменение дозировки	5		Ориентировочный спрос	4	
2	Длительность клинических исследований	5		Изменение периода полувыведения	4		Конкурентная среда (широкая или узкая группа конкурентов)	5	
3	Возможность государственного финансирования	5		Изменение лекарственной формы и/или пути введения	6		Ожидаемая прибыль проекта	6	
4	Активность всероссийского союза пациентов	3		Длительность и периодичность курса лечения	5		Патентная защита	7	
5				Особые условия логистики	1		Реинвестиции	3	
6				Смена профиля специальности врачей	3		Регламентация отпуска, определение статуса ЛП (орфанность и др.)	5	
7				Маркетинговое сопровождение ЛП	4		Возможность коллаборации (сотрудничества)	6	
8				Территориальная распространенность заболеваемости	3		Расчет количества доз на пациента в год	6	
9				Стоимость клинических исследований	7		Новый/дополнительный целевой сегмент потребителей	7	
10				Производственные издержки	6				
11				Возможность государственной регистрации	7				
II. Расчет общего балла			(Значение А)	Общий балл		(Значение В)	Общий балл		(Значение С)
\sum Вес параметра i * Оценка i									
Сумма значений А+В+С. Проходной балл в диапазоне 678 – 968. Предпочтительнее предел 774 – 968.									

Интервал	Баллы	Процент от максимально возможного	Целесообразность продолжения оценки (Действие)
1	774 - 968	> 80%	Обоснованный переход на третью ступень оценки
2	678 - 773	> 70%	Более детальный анализ и принятие решения о переходе на следующую ступень
3	121 - 677	< 70%	Остановка оценки в связи с нецелесообразностью

III Этап.



При получении положительного результата оценки на всех трех этапах предложенной модели Ваша компания имеет достаточный потенциал для разработки стратегии перепрофилирования в соответствующем сегменте портфеля продуктов компании.

Желаем успехов!