

Wysokie nakłady na innowacje i marne efekty

Pieniądze to nie wszystko



foto: iStockphoto (2x)

W długiej historii gatunku ludzkiego (i zwierząt również) wygrywali ci, którzy nauczyli się skutecznie współpracować i improwizować – mawiał Karol Darwin. Zasada ta dotyczy też innowacyjnego biznesu medycznego. Otwarta innowacja jako koncepcja zakłada, że firmy dążące do rozwoju technologicznego i dbające o wysoki poziom innowacyjności mogą i powinny korzystać z cudzych pomysłów oraz różnych dróg do rynku.

Pomimo rekordowo wysokich nakładów i intensywności poszukiwania nowych leków R&D (*Research and Development*), od kilku lat branża farmaceutyczna pogrążona jest w kryzysie, który analitycy określają jako dziurę innowacyjną albo klif patentowy. Od roku 2008 wygasają okresy ochrony patentowej leków

określanych jako *blockbusters* – czyli masowych, generujących światowe przychody o wartości co najmniej biliona dolarów. Zjawisko to osiągnie szczyt w 2012 r. wraz z upływem okresu globalnej ochrony patentowej takich preparatów, jak Lipitor, Zyprexa czy Concerta, stosowanych głównie w przewlekłych chorobach

cywilizacyjnych, np. hiperlipidemii, czy w zaburzeniach psychicznych – schizofrenii i ADHD.

Droga do wynalazku

Analitycy twierdzą, że kryzys innowacyjności wynika z przywiązania do koncepcji innowacyjności skupiającej się na poszukiwaniach

skutecznych i bezpiecznych terapii w masowych, populacyjnych chorobach przewlekłych oraz z trwania branży przy modelu nastawionym na poszukiwanie *blockbusterów* (kół napędowych), pomimo widocznych oznak nieskuteczności tego rozwiązania. Takie strategie zapewniały firmom wysokie zyski w latach 90. ubiegłego wieku oraz na początku nowego i wielokrotnie sprawdzą się jako czynnik sukcesu. Ostatnio jednak ten mechanizm przestał działać.

Wyliczono, że wprowadzenie nowego leku na rynek kosztuje średnio 1,3 mld USD. Z analizy wydatków 12 gigantów farmaceutycznych na badania i rozwój w latach 1997–2011 oraz liczby zarejestrowanych w tym okresie nowych preparatów wyłania się jednak zupełnie inny obraz. Okazuje się, że można wydać na ten cel znacznie więcej lub znacznie mniej pieniędzy. AstraZeneca przeznaczyła w tym okresie prawie 60 mld USD na doprowadzenie do zarejestrowania zaledwie 5 molekuł, bijąc rekord średnich nakładów na proces R&D leku – prawie 12 mld USD, czyli niemal 10-krotnie więcej niż policzone przez branżę nakłady na wprowadzenie leku na rynek.

Wydatki na badania i rozwój 12 największych firm farmaceutycznych w latach 1997–2011

Amgen odkrywał nowe leki znacznie taniej – średnio 3,7 mld USD na lek, co i tak jest trzykrotnie większą sumą niż kalkulacje branży. Ile zatem naprawdę kosztuje nowy lek? Dlaczego jest taka duża różnica w wydatkach pomiędzy firmami stosującymi ten sam model innowacyjności? Co jest najistotniejszym kosztem? Czy leków nie można odkrywać, nie wydając na to miliardów?

Raport Deloitte

Odpowiedź na to pytanie znaleźliśmy w raporcie „Zwrot z inwestycji w innowacje – czy R&D zarabia na swoje koszty?” opracowanym przez Deloitte w 2011 r. Oceniano w nim zachowanie się IRR wewnątrz-

nej stopy zwrotu w latach 2010 i 2011 i okazało się, że dla 12 największych światowych producentów leków w ciągu roku ten współczynnik określający rentowność przedsiębiorstwa obniżył się o 30 proc., a koszty R&D w tym samym czasie wzrosły o 21 proc.! W konkluzjach raport zachęca do radykalnego zmniejszenia kosztów procesów R&D i współpracy z zewnętrznymi partnerami w pracy nad rozwojem nowych technologii w środowisku o umiarkowanej konkurencyjności.

i stwarza sytuacje, w których badacze już wiedzą, że dalsze testowanie na pacjentach danego leku jest nieefektywne czy wręcz niebezpieczne, ale nie mogą tej informacji ujawnić.

Firmy farmaceutyczne korzystają powszechnie z takich form współpracy, jak *outsourcing* czy łączenie firm. Dzięki *outsourcingowi*, czyli zlecaniu prowadzenia testów klinicznych wyspecjalizowanym podwykonawcom, tzw. CRO (*Clinical Research Organization*), korporacje redukują koszty i skracają czas badań. Celem aliansów strategicznych, połączeń,

Firma	Liczba zatwierdzonych molekuł	Wydatki na R&D/lek (mln USD)	Całkowite wydatki na R&D w latach 1997–2011 (mln USD)
AstraZeneca	5	11.790.93	58,955
GlaxoSmithKline	10	8.170.81	81,708
Sanofi	8	7.909.26	63,274
Roche Holding AG	11	7.803.77	85,841
Pfizer Inc.	14	7.727.03	108,178
Johnson & Johnson	15	5.885.65	88,285
Eli Lilly & Co.	11	4.577.04	50,347
Abbott Laboratories	8	4.496.21	35,97
Merck & Co Inc.	16	4.209.99	67,36
Bristol-Myers Squibb Co.	11	4.152.26	45,675
Novartis AG	21	3.983.13	83,646
Amgen Inc.	9	3.692.14	33-229

Źródło: InnoThink Center For Research In Biomedical Innovation; Thomson Reuters Fundamentals via FactSet Research Systems

Eksperti są zgodni – w procesie R&D największe są koszty porażek. To nie dziwi w branży, w której na 1000 badanych molekuł zaledwie 10 jest kierowanych do badań klinicznych, a z tych zaledwie jedna zostanie zarejestrowana.

Model zamkniętej innowacyjności, realizowanej od początku do końca za murami korporacji strzegącej prawa do własności intelektualnej produktu, wydaje się już wyczerpany, nie tylko z powodu wysokich kosztów stałych takiego rozwiązania. Sami naukowcy określają go jako niesprawny i nieetyczny, bo prowadzi do badania tej samej albo podobnej molekuly przez konkurencyjne firmy

przejąć czy innych form współpracy biznesowej (w ostatnich 15 latach podjęto 8000 tego typu działań) jest zaś zwiększenie efektywności z równoczesnym zmniejszeniem kosztów działań operacyjnych. Większość aliansów dowiodła nieskuteczności tego pierwotnego założenia. Po wstępnym okresie redukcji koszty rosły dalej, a efektywność dostarczania nowych leków przypominała fałszywe równanie $1 + 1 = 1$.

Innowacyjność otwarta

Jako alternatywne rozwiązanie wobec modelu R&D wskazuje się innowacyjność otwartą, polegającą na współpracy na zasadach partner-

stwa, także publiczno-prywatnego, wielu podmiotów biznesowych, akademickich i publicznych w celu poznania mechanizmów choroby, jej genetycznego czy farmakogenetycznego podłoża, żeby móc zbudować dla biznesu platformę do dalszych badań konkretnych, wstępnie zidentyfikowanych molekuł. Model otwartej innowacyjności wydaje się tańszy i bardziej efektywny niż *outsourcing* czy połączenia firm.

Takie inicjatywy są z powodzeniem realizowane od ponad 10 lat, dotyczyły jednak do tej pory jedynie chorób niszowych, rzadkich albo takich jak HIV/AIDS, gruźlica, malaria czy choroby tropikalne, czyli obszarów uznawanych przez biznes za mało atrakcyjne. Z otwartą innowacyjnością mieliśmy więc do czynienia w wypadku problemów „porzuconych” przez biznes, dlatego badacze nie byli poddani presji silnych mechanizmów konkurencji, paraliżujących dobrą współpracę. Przykładów takiej współpracy ponad podziałami jest wiele – w ten sposób w laboratoriach firmy Amyris opracowano lek przeciwmalaryczny. Jego powstanie finansowała fundacja Billa Gatesa, która następnie pomogła sprzedać licencję na ten preparat firmie Sanofi-Aventis, a ta z kolei zajęła się jego międzynarodową dystrybucją. Amyris zatrzymał prawo do ochrony własności intelektualnej syntezy leku i wykorzystał tę technologię do produkcji prekursorów biopaliw przez bakterie. Dzięki doświadczeniom zdobytym przy tworzeniu leku przeciwko malarii firma ta weszła na znacznie większy rynek – biopaliw, korzystając z wpływów z licencji, którą sprzedawała Sano-

fi-Aventis. To przykład szybkiej nagrody za otwartość na współpracę i podejmowanie wyzwań.

Koncepcja biznesowa otwartej innowacyjności stanowi podstawę takich inicjatyw, jak Medicines for Malaria Venture, TB Alliance, Drugs for Neglected Disease Initiative czy International AIDS Vaccine Initiative. Warto wspomnieć, że powstałe w 1999 r. MMV zatrudnia 13 osób i zrealizowało do 2005 r. 19 projektów badań nowych leków przeciwko malarii, dysponując budżetem zaledwie 103 mln USD. To podobna do Big Pharma skuteczność przy niewspółmiernie niższych nakładach. Big Pharma widzi te dysproporcje i chętnie współpracuje z organizacjami charytatywnymi, wspierając poszukiwanie leków – 13 dużych firm przekazało fundacji Billa Gatesa 785 mln USD na poszukiwanie leków stosowanych w 10 najbardziej zaniedbanych problemach zdrowotnych świata.

Branża jest coraz bardziej skłonna do dzielenia się wiedzą i współpracy także w obszarach tradycyjnie uznawanych za konkurencyjne. W zeszłym roku powołano Structural Genomics Consortium skupiające Pfizer, Eli Lilly, GSK i Novartis we wspólnym projekcie badawczym z Oxford University nad poszukiwaniami przestrzennej struktury protein. Wyniki prac badawczych prowadzonych razem przez gigantów i ośrodek akademicki mają być udostępnione społeczności badawczej bez ograniczeń.

Inny trend polega na zamykaniu własnych ośrodków naukowo-badawczych i przenoszeniu działalności do ośrodków akademickich. Tak zrobiły AstraZeneca, GSK, Pfi-

„ Onkolodzy powszechnie stosują leki zarejestrowane w jednych nowotworach, żeby leczyć inne. Aż 59 proc. innowacji w dziedzinie leków zostało odkrytych przez praktykujących lekarzy! ”

zer, Merck i Sanofi-Aventis w wypadku centrów badań nad chorobami neurologicznymi i psychiatrycznymi. Novartis zdecydował o przeniesieniu badań z Bazylei do Cambridge, Massachusetts, gdzie we współpracy z Harvard University i Massachusetts Institute of Technology powstanie centrum badań nad genetyką mózgu, chorób poznawczych i psychicznych. Wynika to z bariery, jaka pojawiła się w procesie poszukiwania nowych leków o charakterze neurotransmiterów. Firma postanowiła radykalnie zmienić obszar i strategię badań i wykorzystać duże zaplecze ekspertów w zakresie genetyki mózgu, którymi dysponują oba amerykańskie ośrodki akademickie. Teraz prace będą zmierzały ku identyfikacji genetycznych biomarkerów chorób neuropsychiatrycznych. To już tylko krok od terapii personalizowanej, w której stosuje się lek dopasowany do profilu genetycznego pacjenta.

Jak w onkologii

To podejście nie jest zresztą niczym nowym w medycynie. Onkologia jest dziedziną, która bardzo

„ Pomimo rekordowo wysokich nakładów i intensywności procesów poszukiwania nowych leków R&D, globalna branża farmaceutyczna od kilku lat pogrążona jest w kryzysie ”



wyraźnie migruje z laboratoriów gigantów do ośrodków naukowych współpracujących z klinikami onkologicznymi. Postępy w diagnostyce i terapii zindywidualizowanej czy personalizowanej wynikają z poszukiwań optymalnej terapii dla pacjenta z określoną genetyczną charakterystyką nowotworu. Teraz badanie profilu genetycznego i określenie mutacji nowotworu jest w onkologii standardem. W zależności od wyniku badań genetycznych zmienia się arsenał dostępnych terapii – dostosowanie do genotypu guza pacjenta jest najskuteczniejszą spośród dostępnych obecnie metod leczenia. Od tego już tylko krok do indywidualizacji, czyli tworzenia *de novo* terapii skutecznej w wypadku danego profilu genetycznego guza. To może się dokonać tylko w ośrodkach badawczych, takich jak np. Harvard Medical School, ściśle współpracujących z klinikami. Nic dziwnego, że na zjazdach poświęconych onkologii klinicznej postępy w terapii nowotworów są ostatnio prezentowane już nie przez firmy farmaceutyczne, ale właśnie przez ośrodki akademickie. Tego nie da się zrobić w laboratoriach

gigantów, bo tam nikt nie będzie szukał leku dla jednego pacjenta. Przynajmniej nie w najbliższym czasie, dopóki branża na dobre nie otrząśnie się z modelu *blockbusterów*.

Off label

Warto także wspomnieć o innym wspaniałym przykładzie, bardzo dobrze wpisującym się w ideę otwartej innowacyjności. Leki zarejestrowane zaczynają stosować lekarze na wszystkich kontynentach u milionów pacjentów i to jest początek kolejnego etapu – oceniania ich realnego potencjału w praktyce, czyli *real life studies*. Z doświadczeń lekarzy oraz z różnych inicjatyw porejestacyjnych, badań IV fazy, marketingowych, rodzi się dużo publikacji, dzielenie się wiedzą, dawanie sobie rad dotyczących optymalnych dawek, wymiana informacji o bezpieczeństwie. Często owocem takiej powszechnej praktyki lekarskiej jest odkrywanie nowych wskazań, rozszerzanie wskazań, rozpoczęcie ordynowania preparatu dzieciom, stosowanie go w niszowych przypadkach, w chorobach sierocych itp. Zastosowanie leków *off label* czy *soft label* sięga w niektórych

chorobach nawet 50 proc. Onkolodzy powszechnie stosują leki zarejestrowane w jednych nowotworach do leczenia innych. Według DeMonaco, aż 59 proc. innowacji zostało odkrytych przez praktykujących lekarzy! Sposób, w jaki lekarze odkrywają nowe wskazania, jest szybki i tani w porównaniu z nakładami firm na badania kliniczne III fazy. Ta wymiana wiedzy, opinii i poglądów, ujęta w publikacje naukowe powszechnie dziś dostępne każdemu lekarzowi, leży u podłoża rozwoju medycyny opartej na dowodach naukowych, czyli EBM. Zmiana systemu refundacji w styczniu 2012 r. ujawniła skalę korzystania z dorobku farmakoterapii w praktyce. Urząd chciał refundować tylko te wskazania, które zostały formalnie zarejestrowane, zgłoszone do AOTM, pozytywnie rekomendowane. Okazało się, że skuteczne terapie w pediatrii, onkologii, reumatologii i wielu innych problemach zdrowotnych są zasługą nie wkładu firm farmaceutycznych w przebadanie niszowych wskazań, ale właśnie rzeszy lekarzy z całego świata współpracujących nieświadomie w projekcie otwartej innowacyjności, którego celem jest wykorzystanie tego, co już mamy w farmakoterapii. Zastosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami nazywa się *off label*, ale nie można tego traktować jako terapii eksperymentalnej, ponieważ te metody są ujęte w międzynarodowych standardach, rekomendacjach, są udokumentowane w publikacjach naukowych i stanowią ważny element praktyki lekarskiej. Trudno powiedzieć, jaki odsetek współczesnej farmakologii ma charakter *off label*, a jaki *on label*, ile wkładu w rozwój medycyny wniosły firmy farmaceutyczne, a ile jest zasługą rzetelnego uprawiania zawodu przez lekarzy i nieskrępowanej wymiany informacji oraz doświadczeń. Jedno jest pewne – polscy lekarze, spierając się z poglądem urzędników, którzy chcą ograniczyć refundację do zarejestrowanych wskazań i ignorują dorobek EBM, walczą

jak przeciwnicy ACTA o prawo do otwartej wymiany poglądów, doświadczeń i o rozwój wiedzy medycznej. Z tej perspektywy wygląda to na walkę w słusznej sprawie.

Nowa era

Warto też wspomnieć o pojawiającej się coraz częściej ze względu na kryzys koncepcji wydłużenia ochrony patentowej leków w szczególnych, potrzebnych, niszowych i niekomercyjnych wskazaniach, jako metodzie na pobudzenie innowacyjności w tych nieatrakcyjnych biznesowo obszarach. To rozwiązanie raczej nie zmusi branży farmaceutycznej do zmierzania się z problemem nadmiernych, nieadekwatnych kosztów poszukiwań nowych leków i do zmiany modelu biznesowego. Według raportu Pharma 3.0 Ernst & Young, branża jest

dziś zmniejszający poziom cholesterolu, ale jutro, za 20 lat, chroniący przed udarem czy zawałem. To trochę jak polisa zdrowotna. Ważny jest już nie sam lek, lecz odległa skuteczność jego działania. Lek jest tylko elementem większej koncepcji, procesu edukacji i zmiany sposobu myślenia i stylu życia pacjenta. Przystaje być produktem, staje się usługą. Żeby zacząć świadczyć usługi, trzeba zwiększyć grono partnerów – z typowych partnerów biznesowych w łańcuchu dystrybucji na tych, z którymi komunikuje się główny klient, czyli pacjent. Trzeba współpracować z mediami, dostawcami internetu, oprogramowania, dużymi sieciami handlowymi, ubezpieczycielami, płatnikami, świadczeniodawcami, instytucjami pozarządowymi. Firmy są więc skazane na

Ceną, jaką Big Pharma ma za to zapłacić, będzie zmiana w postrzeganiu prawa ochrony patentowej, które musi stracić na znaczeniu. Farmacja musi się podzielić prawem do ochrony patentowej z innymi partnerami procesu i zerwać z monopolizowaniem zysków. Mówi się, że do obniżenia kosztów powstawania nowych leków konieczne jest włączenie się w jego finansowanie innych podmiotów – funduszy inwestycyjnych, rządów państw czy płatników. Model jednego sponsora – otrzymującego całość zysków w nagrodę za inwestycje i ponoszącego całe ryzyko – nie przetrwa już długo. Z otwarciem dostępu do wiedzy i do współfinansowania wiąże się też pozytywny aspekt podziału ryzyka – nie ma już jednego podmiotu podejmującego samodzielnie ryzyko finansowe i operacyjne rozwoju nowych technologii.

W modelu dzielonego ryzyka łatwiej będzie o obiektywizm badawczy i wczesną eliminację nieprzydatnych molekuł, które obciążają proces finansowo. Otwarta innowacyjność będzie bliższa potrzebom pacjentów niż akcjonariuszy, co sprawi, że branży zostanie przywrócony pierwotny wektor biznesu – od potrzeb pacjenta do nauki, od nauki do rynku, a nie odwrotnie. Może się pojawi zainteresowanie mniej powszechnymi, ale z perspektywy pacjentów istotnymi terapiami niszowymi. Koncentracja na potrzebach pacjentów zaowocuje rozwojem diagnostyki i terapii personalizowanej. Konieczne będzie także uwzględnienie potrzeb płatnika na wczesnym etapie procesu R&D. Otwarta innowacyjność zmieni obraz konkurencji na rynku i sprawi, że wyścig po zwrot z nakładów na badania raczej będzie przypominał sztafetę licznych partnerów współpracujących na zasadzie *cooptition* (*cooperation* i *competition* zarazem) niż dotychczasowy wykańczający maraton gigantów. Innowacje uczą firmy, jak zostać łowcą, a nie zwierzyną, natomiast otwarte innowacje nauczą, jak zostać prowadzącym polowanie.

Ewa Borek

„ Raport Deloitte zachęca do radykalnego zmniejszenia kosztów procesów R&D i współpracy z zewnętrznymi partnerami nad rozwojem nowych technologii w środowisku o umiarkowanej konkurencyjności ”

teraz w okresie ewolucyjnego przejścia z epoki sprzedaży *blockbusterów*, przez okres przejściowy zdywersyfikowanego portfolio leków, do fazy docelowej, określanej jako dostarczanie efektów zdrowotnych (*health outcomes*). Zmienia się definicja typowego klienta, którym dotychczas był jedynie lekarz. Przybywa dwóch nowych – pacjenci i płatnicy. Branża ucieka z chorób układu krążenia i oddechowego jako podatnych na konkurencję generyczną do takich obszarów, jak onkologia, immunologia, choroby zakaźne i terapia personalizowana. Przystaje sprzedawać leki, a zaczyna dostarczać usługę – efekty zdrowotne, np. lek obniżający poziom cholesterolu jako element profilaktyki i zdrowego stylu życia,

współpracę jako podstawowy element procesu otwartej innowacyjności. Zdaje się, że nie mają już innego wyjścia.

Wspólnymi siłami

Wszystko wskazuje na to, że branży nie stać na utrzymywanie modelu *blockbusterów* i zamkniętej innowacyjności. Przetrwiał on bardzo długo w stanie niezmiennym i nie przystaje do dzisiejszego świata nauki, charakteryzującego się dostępnością wiedzy i danych, transparentnością, łatwością kontaktów i nieskrępowaną wymianą poglądów. Powinien się zmienić styl przepływu informacji z cyrkulacji w zamkniętych kręgach w kierunku stymulowania szerokiego obiegu.