



Семь тенденций в биофармацевтике, за которыми стоит следить в 2021 году

Становится очевидным, что помимо наращивания интенсивности борьбы с COVID-19 в биофармацевтической отрасли также возрастут темпы прогресса в редактировании генома, в генной и клеточной терапии, синтетической биологии и других ключевых областях.

Когда в прошлом году GEN готовил редакционную статью под названием «Восемь тенденций биофармацевтики, за которыми стоит следить в 2020 году», кто мог предвидеть появление COVID-19, а также смертность, болезни и экономические потрясения, которые вызовет эта болезнь? И кто мог предусмотреть, что на разработку сотен вакцин и лекарств, как новых, так и репозиционированных, будут брошены целые армии ученых промышленно-прикладного и академического направления? (На данный момент GEN на своей веб-странице COVID-19 Drug and Vaccine Tracker отслеживает данные о более чем 300 вакцинах).

Несомненно, главной темой года в биофармацевтике был COVID-19, вызвавший всплеск исследований

и деловой активности. Но при этом в отрасли произошли события, которые обеспечат ее дальнейшее динамичное развитие и после взятия вируса под контроль.

Пандемия и другие «горячие» направления обусловили увеличение финансирования венчурного капитала до новых высот, одновременно стимулируя новую волну слияний и поглощений, а также увеличение числа первичных публичных размещений акций (IPO). Возросла клиническая и коммерческая активность в области традиционного поиска лекарств, а также клеточной и генной терапии (при проведении последней, кстати, зафиксирована смерть четырех участников в ходе двух клинических испытаний). Инвесторы с интересом отнеслись к новым технологиям, предлагающим потенциал для новых методов лечения, включая редактирование генома и синтетическую биологию.

Ниже приведены семь тенденций, связанных с биофармацевтикой, о которых чаще всего говорят эксперты и другие специалисты отрасли. Упоминания об этих тенденциях встречались в интервью, взя-

тых GEN, а также в докладах и других публичных заявлениях.

1. COVID-19: финишная прямая

Надежда на окончательное прекращение пандемии COVID-19 зародилась в ноябре, когда появились положительные данные об испытаниях III фазы вакцины от компаний Pfizer и BioNTech, которые незамедлительно обратились за разрешением на использование в чрезвычайных обстоятельствах (EUA) для своей вакцины-кандидата BNT162b2. Эта надежда еще более укрепилась, когда компания Moderna сообщила о прогрессе относительно вакцины-кандидата mRNA-1273.

Другие обнадеживающие события включали одобрение Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) первого лекарственного средства от COVID-19, репозиционированного противовирусного препарата ремдесивир производства компании Gilead Sciences (коммерческое название препарата – Veklury®).

В декабре две вакцины, mRNA-1273 компании Moderna и



BNT162b2 компании Pfizer/BioNTech, «догнали» ремдесивир и также получили одобрение FDA. К этим вакцинам присоединились (или проходят повторную проверку на побочные эффекты) еще несколько, включая AZD1222 (AstraZeneca/Университет Оксфорда), JNJ-78436735 (Janssen Pharmaceutical компании Johnson&Johnson), NVX-CoV2373 (Novavax), MRT5500 (Translate Bio и Sanofi), V591 (Merck & Co.) и еще одна, разрабатываемая Sanofi совместно с GlaxoSmithKline.

Согласно аналитической записке Майкла Йи, аналитика по акциям в компании Jefferies, и трех его коллег, опубликованной 18 ноября, объем вакцинации вырастет почти в 150 раз – с 35 млн человек в IV квартале 2020 г. до 5 млрд к IV кварталу 2021 г.

Что касается лекарственных препаратов, то к ремдесивиру на рынке, скорее всего, присоединятся два препарата на основе антител – бамланивимаб (Eli Lilly) и REGEN-COV2 (Regeneron Pharmaceuticals) – для лечения па-

циентов с легкой и умеренной формами COVID-19. В ноябре FDA выдало разрешения на экстренное использование компаниям Eli Lilly и Regeneron, что проложило путь к окончательному утверждению этих препаратов. Также в ближайшее время будет одобрена комбинированная терапия, включающая ремдесивир и Olumiant® (барицитиниб) производства компании Eli Lilly, предназначенная для госпитализированных пациентов с COVID-19. Она получила разрешение на экстренное использование в ноябре 2020 г.

2. Генная терапия: большая фармацевтика, большие сделки

Крупные фармацевтические компании серьезно изучили преимущества генной терапии, что сулит расширение ассортимента продукции в 2021 и в последующие годы. В октябре 2020 г. компания Bayer согласилась приобрести Asklepios BioPharmaceutical (AskBio) за сумму почти USD 4 млрд, а через два дня Novartis купила разработчика глазной генной терапии Vedere Bio за сумму около USD 280 млн. Компания Roche согласилась потратить до USD 1,8 млрд на использование платформы CapsidMap™ компании Dyno Therapeutics для разработки аденоассоциированных вирусных (AAV) векторов нового поколения для генной терапии заболеваний центральной нервной системы и печени.

Компания Pfizer инвестировала USD 60 млн в Homology Medicines через три дня после представления Homology положительных данных исследования I/II фазы (NCT03952156) для pheNIX, генного препарата для взрослых с фенилкетонурией. Среди биотехнологических гигантов компании Biogen и Sangamo Therapeutics занимаются разработкой и коммерциализацией кандидатов на терапию генной регуляции в рамках сотрудничества, которое может принести компании Sangamo более USD 2,7 млрд.

В 2021 г. сохранится проблема предотвращения трагедий, возника-





ющих в ходе клинических испытаний препаратов генной терапии. В октябре компания Lysogene сообщила, что пятилетняя девочка с мукополисахаридозом типа IIIA (MPS IIIA) умерла в ходе испытания фазы II/III (NCT03612869), предназначенного для оценки препарата LYS-SAF302.

В период с мая по июль компания Audentes Therapeutics, которая была приобретена Astellas Pharma за USD 3 млрд в январе 2020 г., признала смерть трех пациентов в ходе испытания I/II фазы (NCT03199469), в котором оценивали кандидата AT-132 для лечения X-сцепленной миотубулярной миопатии (XLMTM). Эти три пациента были в числе 17 участников, которые получали AT132 в высокой дозе (по 1014 нг/кг трижды в сутки). Audentes объявила, что у всех трех умерших были характерные особенности, включающие пожилой возраст, большую массу тела и признаки предшествующего заболевания гепатобилиарной системы.

«Это определенно тревожный сигнал для данной области исследований, подтверждающий, что надо более тщательно подходить к повышению дозы и уделять гораздо больше внимания химии, производству и контролю, а не просто созданию более сильнодействующего препарата», – сказал Гуанпинг Гао, профессор биомедицинских исследований

медицинского факультета Массачусетского университета, директор Центра генной терапии Horae и Центра вирусных векторов, а также содиректор Института исследований редких заболеваний Ли Вэйбо.

Несмотря на эти смерти, генная терапия не пережила такого же потрясения, которое последовало за смертью 17-летнего Джесси Гелсинджера в 1999 г. По данным Альянса регенеративной медицины, финансирование генной терапии почти удвоилось по сравнению с аналогичным периодом прошлого года, увеличившись на 178% (до USD 3,5 млрд) в III квартале 2020 г. Всего в период с января по сентябрь 2020 г. финансирование возросло на 114% (до USD 12 млрд).

В III квартале 2020 г. Альянс зарегистрировал 373 испытания генной терапии, что на 4% больше, чем во II квартале (359), но едва превышает показатель в 370 испытаний, проведенных в III квартале 2019 г. Из этих испытаний 115 находились в фазе I, 223 – в фазе II и 32 – в фазе III.

3. Редактирование генома: CRISPR и не только

В ноябре редактирование генома подтвердило, что данный метод тоже может стать толчком к сотрудничеству с привлечением крупных сумм. Компания Eli Lilly обязалась

выделить до USD 2,7 млрд на использование платформы редактирования генома ARCUS® компании Precision BioSciences для исследования и разработки потенциальных *in vivo* препаратов для лечения генетических заболеваний, в том числе мышечной дистрофии Дюшенна. Инвестиционное подразделение компании Bayer – Leaps by Bayer – выступило одним из организаторов финансирования серии A в размере USD 65 млн для компании Metagenomi, разработчика систем редактирования генов на основе CRISPR для разработки клеточной и генной терапии.

Компании Therapeutics и Vertex Pharmaceuticals продолжают исследования CTX001, CRISPR-Cas9 гено-редактированной терапии, которая в июне продемонстрировала доказательство концепции у двух пациентов с трансфузионнозависимой β-талассемией и подтвердила эффективность у другого пациента с серповидно-клеточной болезнью в двух испытаниях I/II фазы. Это были первые клинические исследования терапии на основе редактирования генов, спонсируемые американскими компаниями.

В опубликованном 20 ноября 2020 г. отчете компании Business Research Company прогнозировалось, что мировой рынок технологии CRISPR вырастет с USD 1,65 млрд в 2020 г. до USD 2,57 млрд к 2023 г., а затем увеличится до USD 6,7 млрд к 2030 г.

Ожидается, что этот рынок будет расти быстрее после прекращения судебной тяжбы по поводу того, кто изобрел методику редактирования генома CRISPR-Cas9. Этот ожесточенный спор находится в центре второго коллизионного разбирательства, происходящего в Патентном судебном и апелляционном совете (PTAB).

В сентябре 2020 г. PTAB заново объявил коллизионную процедуру, назначив Институт Броуда Массачусетского технологического института и Гарварда старшей стороной, а статус младшей стороны предоставив регентам Калифорнийского

университета, лауреату Нобелевской премии Эмманюэль Мари Шарпантье за разработку метода редактирования генома CRISPR и Венскому университету, которые в совокупности называются CVC. РТАВ также воздержался от немедленного принятия решения о том, какая из сторон представила наиболее убедительные доказательства того, что она первой продемонстрировала эффективность CRISPR в эукариотических клетках.

4. Финансирование: впечатляющая активность в области венчурного финансирования, слияний и поглощений (M&A) и IPO

В биофармацевтические компании хлынул поток капитала, о чем свидетельствуют рекордно высокие объемы венчурных инвестиций. Ожидается, что эта тенденция сохранится и в 2021 г., равно как и сильные, если не столь же впечатляющие достижения в сфере слияний и поглощений, IPO и на более широком фондовом рынке.

Ежеквартальный отчет Money Tree Report, выпускаемый PwC и CB Insights, показал рекордно высокий уровень инвестиций (в размере USD 5,9 млрд) в III квартале 2020 г. в отрасли, связанные с биофармацевтикой, причем только в биотехнологии было инвестировано USD 3,9 млрд в 104 сделках – более чем в два раза больше, чем USD 1,9 млрд в 74 сделках, зарегистрированных в III квартале 2019 г.

«Похоже, что биотехнологии и медико-биологические науки практически не пострадали от COVID-19», – сказал GEN Усман Каба, партнер PwC US по фармацевтике и медико-биологическим наукам. – «COVID не остановил IPO и сделки, а также слияния и поглощения. Пандемия не оказала существенного негативного влияния на отрасль».

По словам г-на Кабы, в последние месяцы финансирование стимулировалось двумя факторами. Один из них – способность на практике применять массивы данных в биологии. Крупнейшим получателем венчурного финансирования в III

квартале стала компания Recursion, специализирующаяся на цифровой биологии, которая под руководством Leaps by Bayer завершила серию D финансирования с переподпиской на сумму USD 239 млн. Другая причина – давний интерес разработчиков лекарств и инвесторов к лечению рака, особенно с помощью технологий, применимых к различным формам заболевания.

Г-н Каба отметил, что в 2020 г. в рамках борьбы с онкологическими заболеваниями был заключен ряд крупных сделок слияния и поглощения. В октябре Gilead Sciences завершила сделку по приобретению компании Immunomedics за USD 21 млрд, которая пополнила онкологический портфель первым в своем классе препаратом для лечения рака молочной железы, получившим в апреле ускоренное одобрение FDA. Illumina приобрела за USD 8 млрд компанию Grail, разработчика анализов крови на выявление рака. Сделка должна быть завершена в 2021 г., хотя в настоящее время Еврокомиссия оспаривает ее через суд. Способность Grail применять данные на практике также сделала компанию привлекательной, считает г-н Каба.

В 2020 г. рынок впервые размещаемых акций также демонстрировал активность. По данным Evaluate Pharma, в течение первых трех кварталов 2020 г. биофармацевтические компании привлекли в общей сложности USD 9,32 млрд в ходе 51 IPO, что более чем в два раза превышает USD 3,6 млрд, полученных в ходе 41 IPO в течение первых трех кварталов 2019 г.

В целом, в 2020 г. акции биотехнологических компаний продемонстрировали хороший рост. По состоянию на 20 ноября индекс NASDAQ для биотеха составлял USD 4364,15, что на 22% выше, чем USD 3581,05 на ту же дату год назад.

«Мы считали фармацевтику и биотехнологии недооцененными по мере приближения к концу 2020 г.», – говорит Карен Андерсен, стратег по здравоохранению в Morningstar. – «В целом наблюдается прогресс в

нескольких терапевтических областях. В неврологии помимо адуканумаба в 2021 – 2022 гг. появятся данные в поддержку новых препаратов для лечения болезни Хантингтона, бокового амиотрофического склероза, болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера».

5. Разработка лекарств: болезнь Альцгеймера и многое другое

Усилия разработчиков препаратов в 2021 г. будут сосредоточены на утверждении FDA адуканумаба – препарата для лечения болезни Альцгеймера, который компания Biogen разрабатывает совместно с Eisai. Адуканумаб находится на стадии приоритетного рассмотрения, планируемый срок принятия решения – июнь 2021 г.

В ноябре 2020 г. адуканумаб столкнулся с неожиданным препятствием на пути к одобрению после того, как консультативная группа не рекомендовала одобрять препарат. Консультативный комитет по лекарственным средствам для периферической и центральной нервной системы FDA отказался одобрить адуканумаб. В марте компания Biogen приостановила EMERGE и ENGAGE, испытания фазы III препарата, после того как анализ показал, что эти испытания вряд ли достигнут запланированных показателей эффективности. В октябре компания Biogen сообщила о доступности большого набора данных для испытания EMERGE, и отметила, что анализ этого набора данных показал значительное снижение клинических показателей. Компания Biogen также заявила, что в исследовании ENGAGE данные, полученные от подгруппы пациентов, подтвердили новые выводы исследования EMERGE.

«Мы считаем, что адуканумаб получит развернутый отзыв в 2021 г. с просьбой провести еще одно крупное исследование перед одобрением. Предполагаем, что вероятность его одобрения в 2024 г. составляет 40%», – говорит г-жа Андерсен. – «Если Biogen получит развернутый отзыв, им придется решить, продолжать ли инвестировать в адуканумаб

или сосредоточить усилия на аналогичном антителе BAN2401, которое уже проходит несколько исследований фазы III с партнером Eisai».

Г-жа Андерсен добавила, что адуканумаб вызовет либо большее внимание и получит более высокую оценку в программе по лечению пациентов с болезнью Альцгеймера (например, в программах компаний Roche и Eli Lilly), либо ослабит энтузиазм в отношении терапии, основанной на очистке амилоидных бляшек: «В любом случае мы ожидаем продолжения инвестиций в изучение других механизмов действия и методов, которые могут лучше преодолевать гематоэнцефалический барьер, например, малые молекулы ингибиторов лейцин-богатых повторов киназы 2 компании Denali (лицензированы Biogen), или терапию на основе РНК, как у компании Ionis Pharmaceuticals, сотрудничающей с Biogen».

По словам г-жи Андерсен, разработчики лекарств также продолжают наблюдать прогресс в онкологии. Она упомянула конъюгаты антитело-лекарство, как у компании Seagen (ранее Seattle Genetics), и два вида терапии с показаниями к применению при раке молочной железы – Enhertu® (fam-trastuzumabderuxtecanpxki) компании AstraZeneca и Trodelvy™ (sacituzumabgovitecanhziy), которые Gilead Sciences унаследует после завершения сделки по приобретению Immunomedics. Она добавила: «Мы ожидаем больше данных о комбинациях с антителами PD-1/PD-L1 для нескольких программ биспецифических, а также прочих антител».

6. Клеточная терапия: сделки большие и малые

Ожидается, что в 2021 г. разработчики продолжат прошлогодние разработки в области клеточной терапии. В ноябре 2020 г. компания Perkin Elmer согласилась приобрести Horizon Discovery Group примерно за USD 383 млн в результате сделки, целью которой было добавить инструменты редактирования генов и генной мо-

дуляции в портфель автоматизированных решений для исследований в области медико-биологических наук и прикладной геномики. В ноябре Sanofi вложила около USD 364 млн в приобретение компании Kiadis Pharma, разработчика терапии на основе естественных клеток-киллеров. Большинство этих препаратов предназначены для лечения больных раком, но один препарат, находящийся на стадии доклинической разработки, нацелен на COVID-19.

Два фармацевтических гиганта завершили строительство объектов, ориентированных на разработку клеточной терапии. В сентябре компания Takeda Pharmaceutical в своей исследовательской штаб-квартире в Бостоне открыла новый научно-исследовательский центр по производству препаратов для проведения клеточной терапии. В октябре компания Astellas Pharma открыла объект стоимостью USD 120 млн, в котором будет находиться Институт регенеративной медицины Astellas (AIRM). Новый объект, расположенный в Вестборо (штат Массачусетс), сосредоточится на производстве препаратов для клеточной терапии, а также на исследованиях и разработках.

Финансирование создания препаратов для клеточной терапии росло впечатляющими темпами. По данным Альянса регенеративной медицины, объем такого финансирования по состоянию на ноябрь 2020 г. достиг USD 3 млрд в III квартале и USD 11 млрд за год, увеличившись на 97 и 242% соответственно. Количество испытаний фазы I, в которых оценивали эффективность клеточной терапии, увеличилось с 41 до 50 (за первые три квартала 2019 г. и за аналогичный период 2020 г. соответственно), но уменьшилось в фазах II и III. В целом, по состоянию на III квартал количество клинических исследований сократилось с 218 до 202.

7. Синтетическая биология: денежное дело

Компания SynBioBeta недавно продемонстрировала некоторые

цифры, иллюстрирующие растущую привлекательность синтетической биологии для инвесторов. В первой половине 2020 г. общий объем финансирования в данном секторе достиг USD 3,041 млрд (среди 56 компаний). В первой половине 2019 г. этот показатель составлял USD 1,9 млрд (среди 65 компаний). Самое крупное финансирование – USD 700 млн – привлекла компания Sana Biotechnology, разработчик терапии, основанной на использовании инженерных клеток.

Денежные вливания в синтетическую биологию продолжились и во второй половине 2019 г. В сентябре компания Zymergen привлекла USD 300 млн для расширения своего присутствия в химической промышленности и промышленности материалов, оцениваемой в USD 3 трлн, ускорения производства биофабричной пленки Hyaline для применения в электронике и коммерциализации дополнительных продуктов для применения в электронике, сельском хозяйстве, бытовой химии и здравоохранении.

«Итог: коронавирус не мешает биоэкономике, оцениваемой в USD 4 трлн, движущей силой которой является синтетическая биология», – как недавно заметил основатель SynBioBeta Джон Камберс в беседе с журналом Forbes.

Если на то пошло, COVID-19 помогает стимулировать активность синтетической биологии и продолжит это делать в 2021 г. В мае 2020 г. компания Ginkgo Bioworks привлекла USD 70 млн в развитие крупномасштабной инфраструктуры тестирования. Месяц спустя компания объявила о получении около USD 40 млн от программы NIH Rapid Acceleration of Diagnostics Advanced Technology Platforms (RADx-ATP) для масштабирования автоматизированной технологии тестирования на SARS-CoV-2 с использованием секвенирования следующего поколения. ■