

# Podstawy projektowania leków wykład 1

Łukasz Berlicki

## Sprawy techniczne

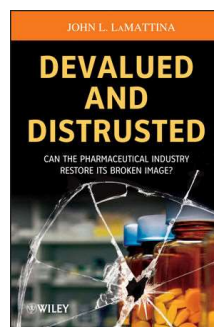
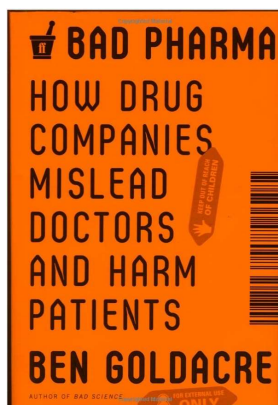
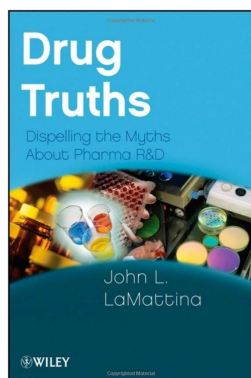
---

- ▶ E-mail: [lukasz.berlicki@pwr.edu.pl](mailto:lukasz.berlicki@pwr.edu.pl)
- ▶ Konsultacje:  
p.322a/A2, poniedziałek, czwartek, godz. 11-12
- ▶ Egzamin, 31 stycznia, godz. 15.15
- ▶ Poprawa egzaminu, 14 luty
- ▶ Obecność obowiązkowa
- ▶ [www.bioorganic.ch.pwr.wroc.pl/](http://www.bioorganic.ch.pwr.wroc.pl/)



## Projektowanie leków

- ▶ „Drug discovery is a **noble profession** but is poorly understood by the public.”



*J. Med. Chem.*, 2013, 56, 5659–5672

## Krytycyzm przemysłu farmaceutycznego

- ▶ Zysk przede wszystkim
- ▶ Wysokie ceny leków
- ▶ Słaby dostęp do leków
- ▶ Opóźnianie dostępu do leków generycznych
- ▶ Śliski marketing
- ▶ Niska innowacyjność
- ▶ Niskie nakłady na rozwój

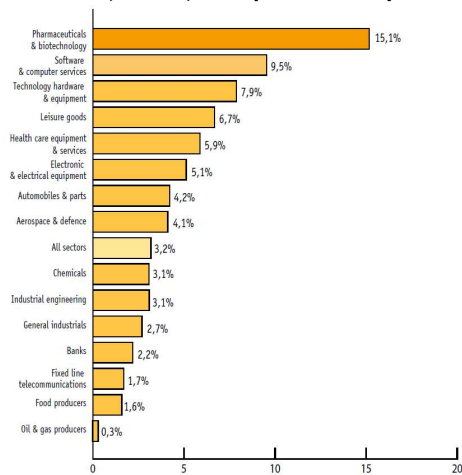
## Nowe leki

- ▶ Innowacyjny lek jest jednym z **najbardziej technicznie skomplikowanych** produktów na świecie.



## Nakłady

- ▶ Nakłady na badania rozwojowe jako procent sprzedaży

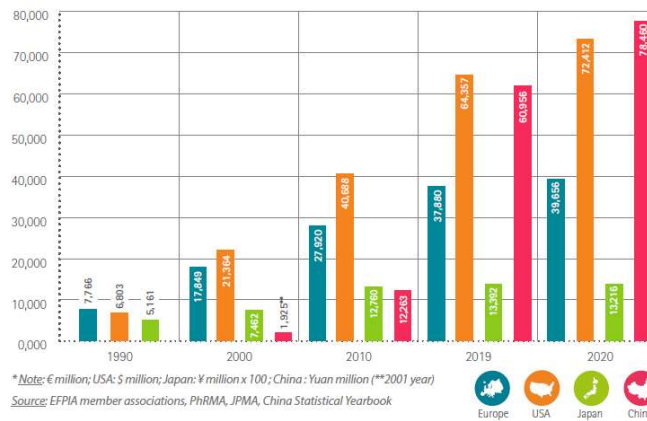


R&D Apple: 3%



## Nakłady

### ▶ Nakłady na badania rozwojowe w przemyśle farmaceutycznym



## Nakłady w Europie

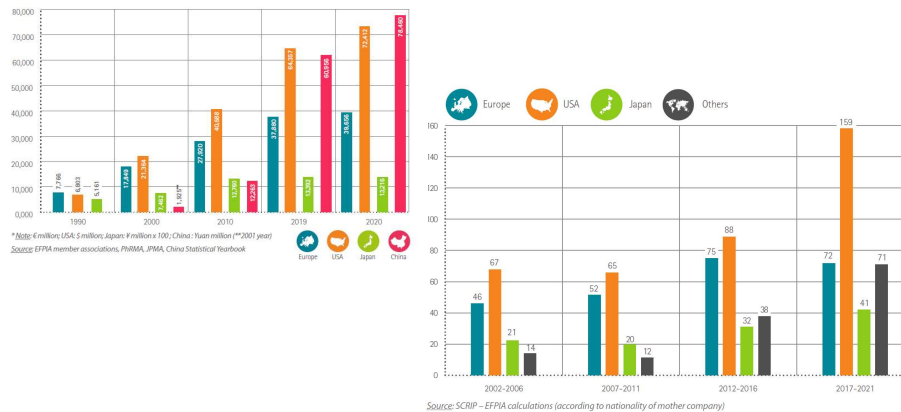
### ▶ Nakłady na badania rozwojowe w krajach europejskich

EFPIA 2020	€ million		€ million
Austria	283	Latvia	n.a
Belgium	4,964	Lithuania	n.a
Bulgaria	91	Malta	n.a
Croatia	40	Netherlands	642
Cyprus	85	Norway	126
Czech Rep.	72	Poland	431
Denmark	1,486	Portugal	90
Estonia	n.a	Romania	69
Finland	258	Russia	706
France	4,451	Slovakia	35
Germany	7,813	Slovenia	334
Greece	102	Spain	1,161
Hungary	298	Sweden	1,104
Iceland	n.a	Switzerland	7,380
Ireland	305	Turkey	71
Italy	1,620	U.K.	5,639
<b>TOTAL</b>			<b>39,656</b>



## Liczba nowych substancji

- Pomimo zwiększających się nakładów, liczba nowych substancji aktywnych nie rośnie.

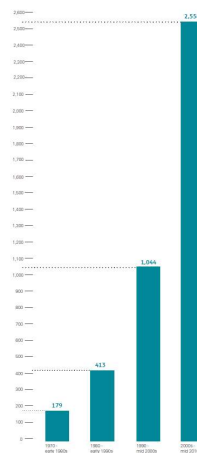


## Koszty wprowadzenia nowego leku

- Koszty wprowadzenia nowego leku ciągle rosną

2.5 mld USD

Nowy lek **musi być** lepszy od tych, które są już na rynku.



## Proces wprowadzania leku

---

- ▶ Identyfikacja celu molekularnego (**TARGET**)  
biocząsteczka pełni rolę w chorobie
- ▶ Identyfikacja cząsteczki aktywnej (**HIT**)  
nowy związek oddziałuje z celem molekularnym
- ▶ Optymalizacja cząsteczki aktywnej (**LEAD**)  
cząsteczki są aktywne względem celu i biodostępne
- ▶ Testy przedkliniczne  
cząsteczki bezpieczne i efektywne dla zwierząt
- ▶ Testy kliniczne  
cząsteczki bezpieczne i efektywne dla człowieka



## Identyfikacja celu

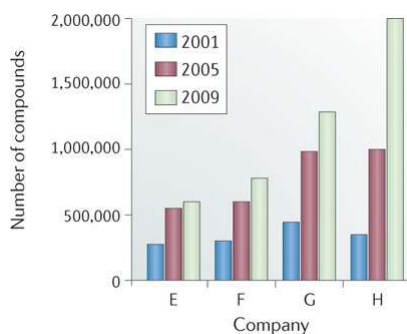
---

- ▶ Jest ok. 1500 aktywnych substancji, które działają na 324 cele molekularne.
- ▶ Na podstawie analizy genomu oszacowano, że ok. 600-1500 może być celami molekularnymi dla leków (druggable targets).
- ▶ 25% znanych leków nie ma znanych celów molekularnych lub sposobu działania!



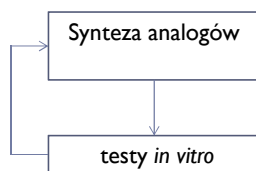
## Identyfikacja cząsteczki wiodącej

- ▶ Testy przesiewowe (high-throughput screening, HTS)
- ▶ Inne metody oparte na strukturze celu molekularnego - największa baza struktur zawiera ok. 1 mld cząsteczek.



## Optymalizacja

- ▶ Aktywność
- ▶ Biodostępność
- ▶ Toksyczność



## Badania przedkliniczne i kliniczne

Badania przedkliniczne – toksyczność i efektywność na zwierzętach

**Badania kliniczne** – na ludziach

**Faza I** – na małej grupie osób (20-80), ocena bezpieczeństwa stosowania, zakresu dawek i efektów ubocznych

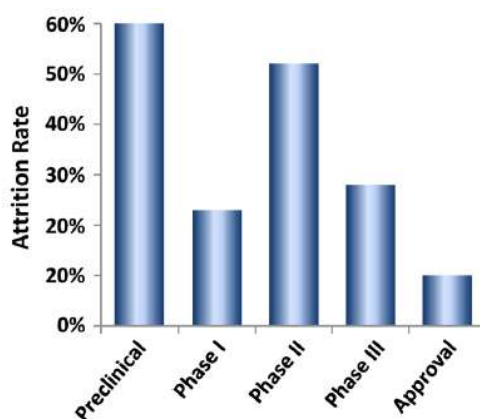
**Faza II** – na średniej liczbie osób (100-300), ocena efektywności działania i bezpieczeństwa

**Faza III** – duża grupa osób (1000-3000), potwierdzenie efektywności, monitorowanie efektów ubocznych, porównanie z innymi terapiami

**Faza IV** – badania po wprowadzeniu na rynek.

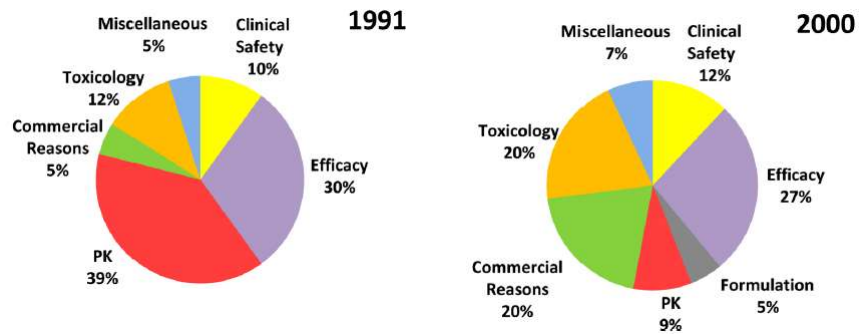


## Badania przedkliniczne i kliniczne



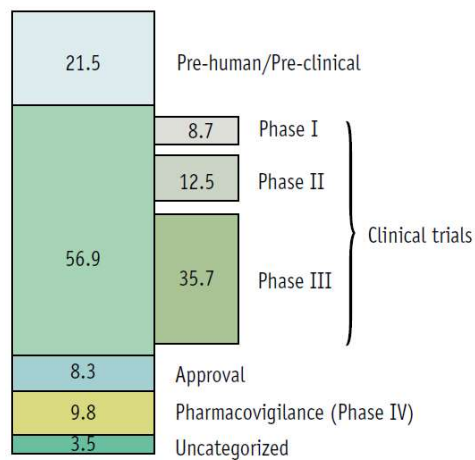


## Badania kliniczne

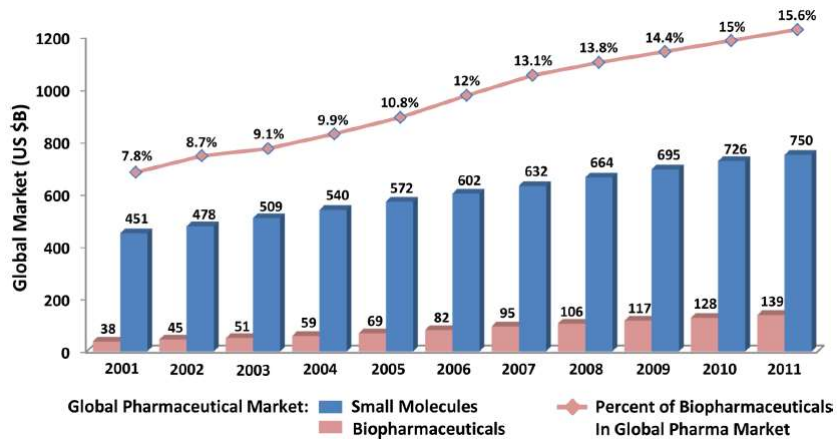


## Rozkład nakładów względem funkcji

► Badania kliniczne kosztują najwięcej



## Przychody - ile



## Dochody firm Top10 (mld USD)

2021	Company	2020
81.3 ▲	Pfizer	41.8
53.5 ▲	Abbvie	42.9
52.1 ▲	J & J	45.6
51.5 ▲	Novartis	48.7
48.5 ▲	Roche	47.2
46.4 ▲	BMS	42.5
43.0 ▲	Merck	36.9
41.4 ▲	Sanofi	37.6
36.5 ▲	AstraZeneca	25.9
33.1 ▲	GSK	32.6

KGHM, \$3,100

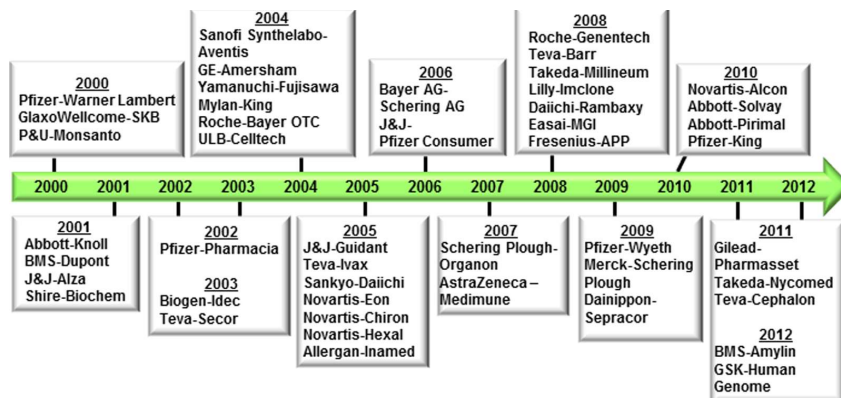


## Przychody - firmy

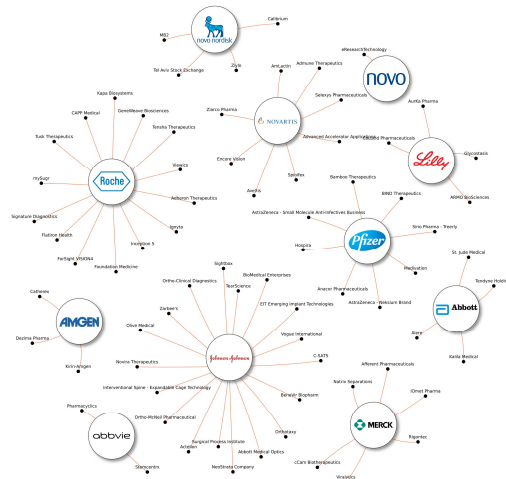
1998			2011	
Abbott Labs	G. D. Searle	Procter & Gamble	Abbott Labs	Eli Lilly
Am. Cyanamid	Glaxo	Rhone Poulenc	Astra-Zeneca	Merck
A. H. Robins	Hoechst	Rorer	Boehringer	Novartis
Astra	Hoffmann-LaRoche	R. P. Scherer	Bristol-Myers Squibb	Pfizer
BASF	ICI	Roussel	GlaxoSmithKline	Sanofi-Aventis
Beecham	J & J	Sandoz	Johnson & Johnson	
Boehringer	Knoll	Schering-Plough		
Boots	Eli Lilly	Smith Kline		
Bristol-Myers	Marion Labs	Squibb		
Carter-Wallace	Merck	Sterling		
Ciba Geigy	Merrell Dow	Upjohn		
Connaught	Monsanto	Warner-Lambert		
DuPont	Pfizer	Wellcome		
Fisons Corp	Pharmacia	Zeneca		



## Łączenie firm



## Łączenie firm

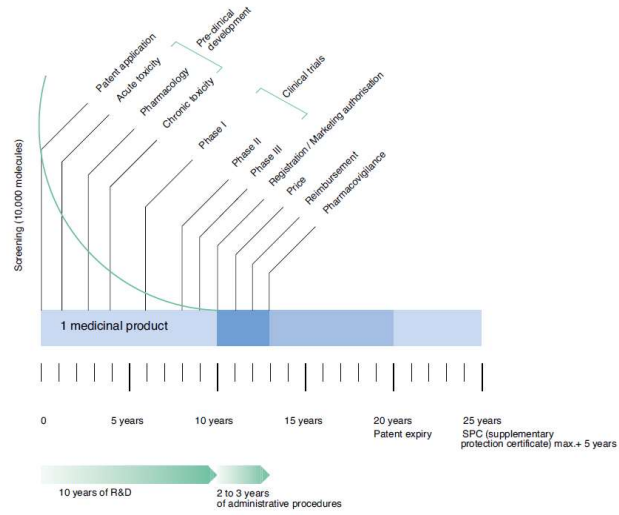


## Leki Top10 - Blockbusters

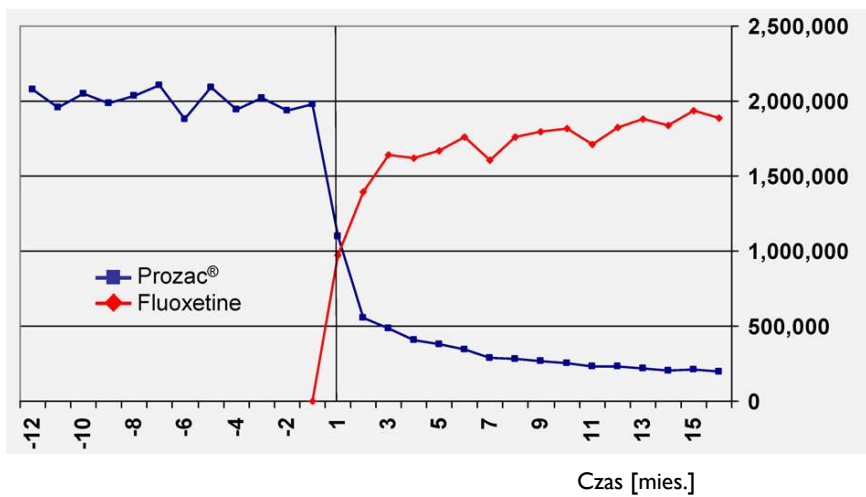
### TOP PHARMA DRUGS BY SALES IN 2021 (USD Bn)



## Czas wprowadzenia nowego leku



## Patent cliff



## Leki, które utracą ochronę patentową

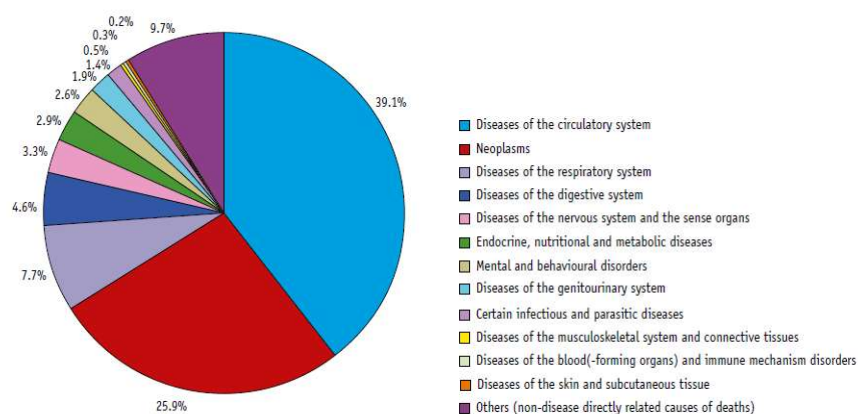
- ▶ Utrata ochrony patentowej leku może spowodować znaczący spadek przychodów firmy

Rok	Lek	sprzedaż [mld \$]	Firma
2011	Actos®	4.6	Takeda
2011	Zyprexa®	5.0	Eli Lilly
2011	Lipitor®	12	Pfizer
2012	Levaquin®	1.4	Janssen
2012	Lexapro®	3.5	Forest
2012	Seroquel®	5.6	AstraZeneca
2012	Plavix®	9.1	BMS <sup>c</sup> / Sanofi
2012	Singulair®	5.4	Merck
2012	Diovan®	6.1	Novartis
2013	Cymbalta®	3.5	Eli Lilly
2013	OxyContin®	2.4	Purdue
2013	Zometa®	1.5	Novartis
2014	Nexium®	5.0	AstraZeneca
2014	Celebrex®	2.7	Prizer
2014	Sandostatin®	1.3	Novartis
2015	Abilify®	4.6	BMS <sup>c</sup>
2015	Gleevec®	4.3	Novartis
2016	Crestor®	6.1	AstraZeneca

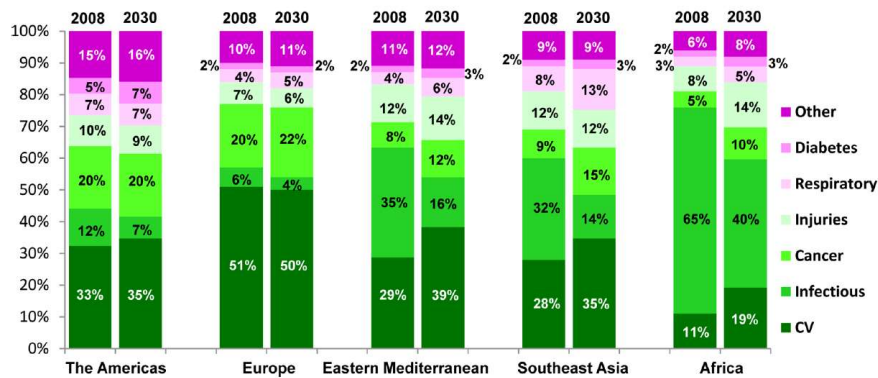


## Przyczyny śmierci

- ▶ Główne przyczyny śmierci to choroby układu krążenia i nowotwory



## Przyczyny śmierci - terytorialnie

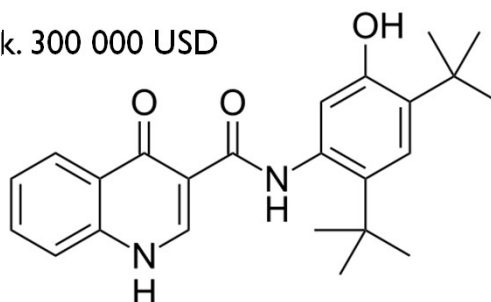


## Główne obszary największych firm

company	therapeutic areas of focus
Pfizer	oncology, pain, diabetes, AD, inflammation, psychoses
Merck	cardiovascular, diabetes/endocrinology, neuroscience/ophthalmology, oncology, respiratory/immunology, infectious disease
Novartis	hypertension, metabolism, virology/anti-infectives, neuroscience, oncology, ophthalmology, respiratory, transplantation
GlaxoSmithKline	cardiovascular/metabolic, inflammation, infectious disease, neuroscience, oncology, ophthalmology, respiratory
Eli Lilly	neuroscience, urology, cardiovascular, autoimmunity, musculoskeletal, diabetes, oncology
Abbott	chronic kidney disease, multiple sclerosis, antivirals, oncology, women's health, immunology, neuroscience/pain
BMS	cardiovascular, immunology, metabolics, oncology, virology, neuroscience
AstraZeneca	cardiovascular, anti-infectives, oncology, gastrointestinal, neuroscience, respiratory/inflammation
Takeda	cardiovascular, metabolic, neuroscience, respiratory/immunology, oncology
Johnson and Johnson	cardiovascular/metabolic, immunology, anti-infectives, neuroscience/pain, oncology

## Leki na rzadkie choroby

- ▶ Kalydeco (Vertex), lek przeciw niektórym wariantom mukowiscydozy
- ▶ Ok. 30 000 przypadków w USA
- ▶ Cena rocznej terapii ok. 300 000 USD



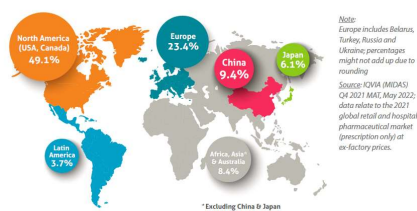
## Nowe leki

- ▶ Sprzedaż nowych leków podzielona terytorialnie

GEOGRAPHICAL BREAKDOWN (BY MAIN MARKETS) OF SALES OF NEW MEDICINES LAUNCHED DURING THE PERIOD 2016-2021



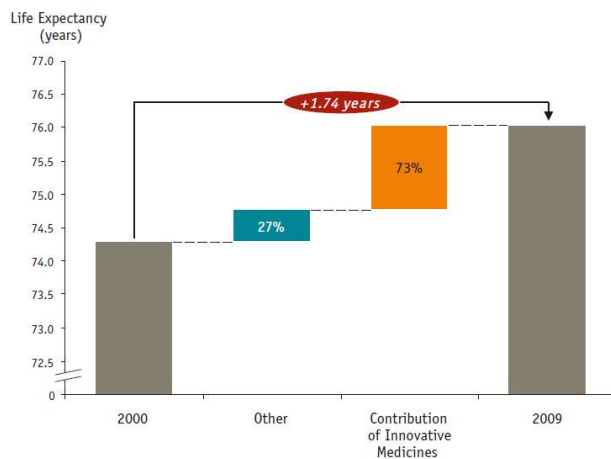
BREAKDOWN OF THE WORLD PHARMACEUTICAL MARKET - 2021 SALES





## Długość życia

- ▶ Nowe leki znacząco wydłużają oczekiwaną długość życia



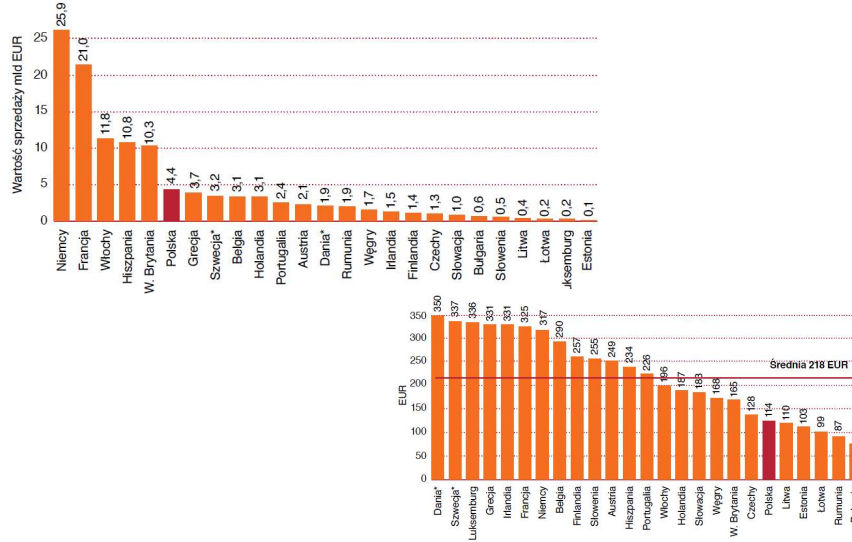
## Zatrudnienie

- ▶ Liczba osób zatrudnionych w przemyśle farmaceutycznym (Europa)

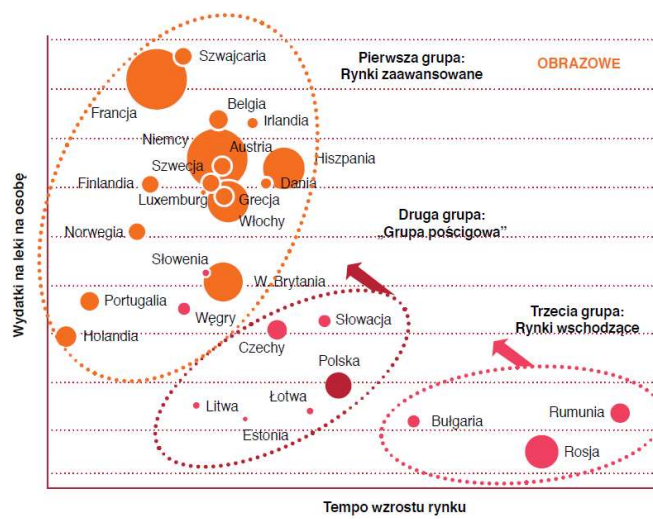
EFPIA 2011	Units		
Austria	11,175	Lithuania	1,370
Belgium	32,167	Malta	445
Bulgaria	9,300	Netherlands	15,000
Croatia	6,000	Norway	4,000
Cyprus	1,140	Poland	31,000
Czech Republic	2,300	Portugal	8,502
Denmark	20,223	Romania	22,000
Estonia	400	Serbia	n.a.
Finland	5,436	Slovakia	3,000
France	103,900	Slovenia	12,200
Germany	105,435	Spain	37,971
Greece	13,700	Sweden	13,185
Hungary	22,600	Switzerland	38,561
Ireland	24,000	Turkey	25,000
Italy	65,000	United Kingdom	65,000
Latvia	n.a.	<b>Total</b>	<b>700,010</b>



## Przemysł farmaceutyczny w Polsce

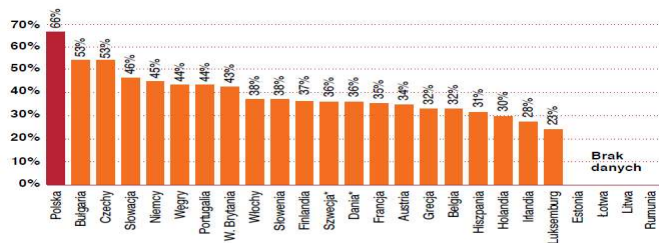


## Rynki farmaceutyczne w Europie

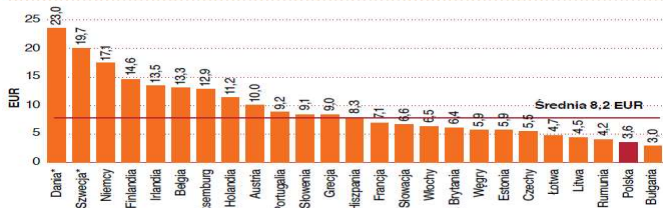


## Leki generyczne

Udział sprzedaży wartościowej leków generycznych w 2010 roku

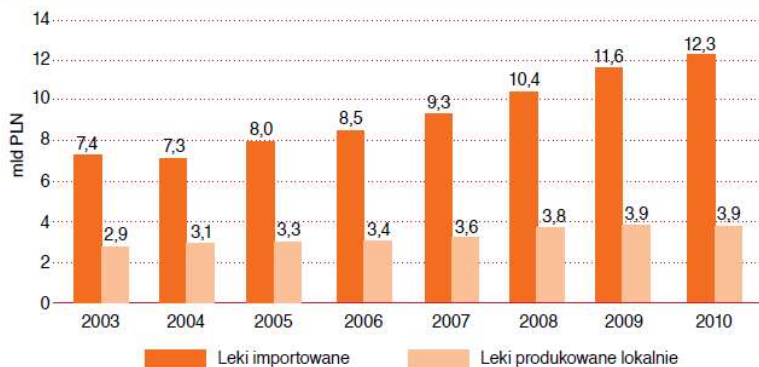


Srednia cena za lek w 2010 roku, EUR, cena producenta netto

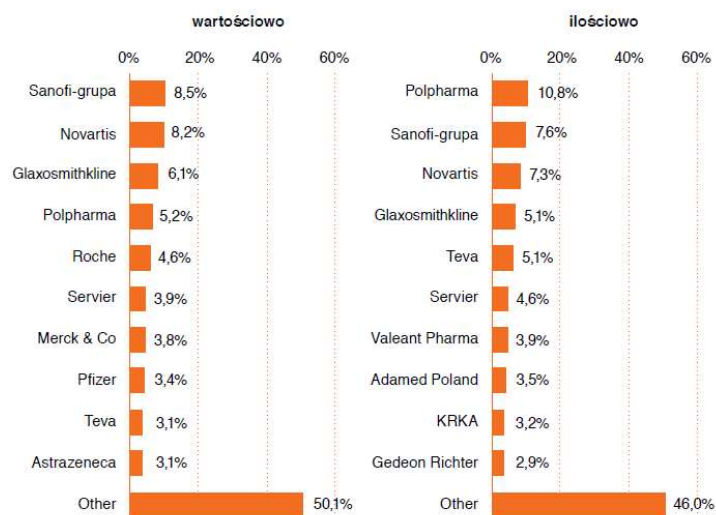


## Leki importowane - Polska

Wartość sprzedaży produktów wytwarzanych lokalnie i importowanych, mld PLN



## Udział w rynku Top10 korporacji (Polska)



## Top10 korporacji farmaceutycznych

Ranking	Typ korporacji	Nazwa korporacji	Wartość sprzedaży w mln PLN, 2010 rok	Liczba produktów (brandów) będących w obrocie w 2010 roku
1	Oryginalna	SANOFI-GRUPA	1 140	131
2	Oryginalna	NOVARTIS	1 004	232
3	Oryginalna	GLAXOSMITHKLINE	834	121
4	Generyczna	POLPHARMA	716	104
5	Oryginalna	SERVIER	627	69
6	Generyczna	KRKA	489	62
7	Oryginalna	MERCK & CO	478	73
8	Generyczna	TEVA	463	167
9	Generyczna	ADAMED POLAND	456	60
10	Oryginalna	ASTRAZENECA	436	30

## Lokalizacja przemysłu farmaceutycznego



## „Great place to work” 2021 – satysfakcja pracowników

1. DHL Express
2. **AbbVie**
3. Hilton
4. Hilti
5. Salesforce
6. Specsavers
7. Stryker
8. Sopra Steria
9. Teleperformance
10. Cisco
11. **Bristol-Myers Squibb**
12. **Chiesi Group**
13. Cadence
14. Fronius
15. Deloitte
16. SC Johnson
17. Grohe
18. Adobe
19. Admiral Group plc
20. Groupe SEB
21. Atos
22. Insight
23. **Ipsen**
24. Liberty Mutual
25. **Biogen**

## Podsumowanie

---

- ▶ Wprowadzenie nowego leku na rynek jest kosztowne (1-2.5 mld USD) i długotrwałe (kilkanaście lat),
- ▶ Nakłady na rozwój w sektorze farmaceutycznym są bardzo duże.
- ▶ Polska jest dużym rynkiem farmaceutycznym, ale nakłady na rozwój są małe.

