

Eredeti gyógyszerkutatás

ELTE TTK vegyészhallgatók
számára

Dr Arányi Péter

2009

Tematika

- A gyógyszerkutatás társadalmi szükségessége és feltételei
- A gyógyszerkutatás folyamata
- Felfedező szakasz
 - Molekuláris célpontok (druggable genome)
 - A hatóanyag kiválasztásának szempontjai és módszerei
 - Fejlesztési jelölt (gyógyszerszerű anyagok)

Tematika (folyt.)

- Preklinikai fejlesztés
- A vegyész szerepe
- Példák
- Kitekintés
 - Biológiai hatóanyagok
 - Génterápia
- Gyárlátogatás

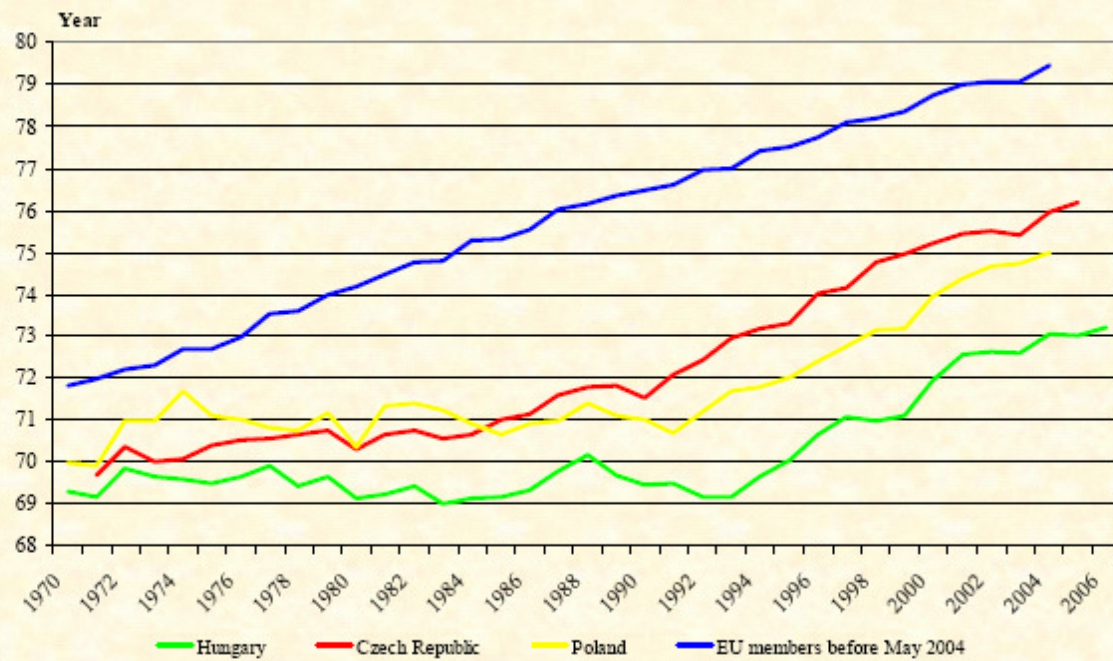
- Originális gyógyszer
- Generikus gyógyszer

Mi az eredeti gyógyszerkutatás értelme?

1. A társadalom szempontjai

- **A betegek érdekei**
 - Egészségmegőrzés (prevenció)
 - Gyógyulás/tünetek enyhítése
 - Betegre (betegcsoportra) szabott terápia
- **A gazdaság érdekei**
 - Prosperáló ipar
 - Kordában tartott egészségügyi költségek

Life expectancy at birth in Hungary, the Czech Republic, Poland and in the EU-15

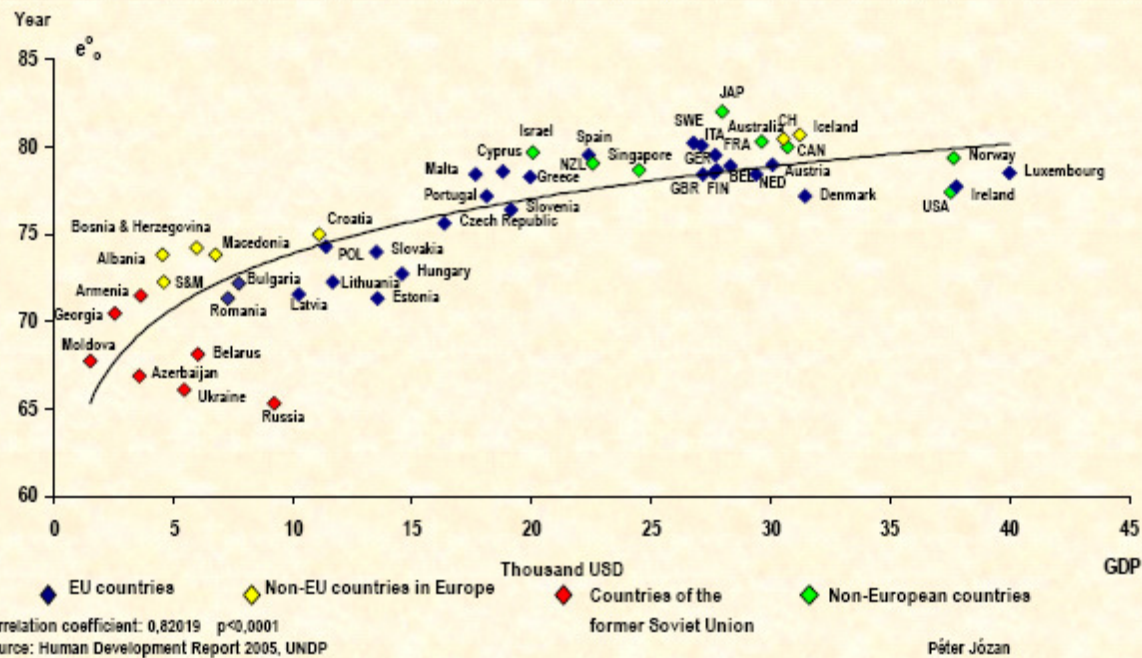


Source: HFA data base of the WHO

Péter Józán

(Józán Péter, 2007)

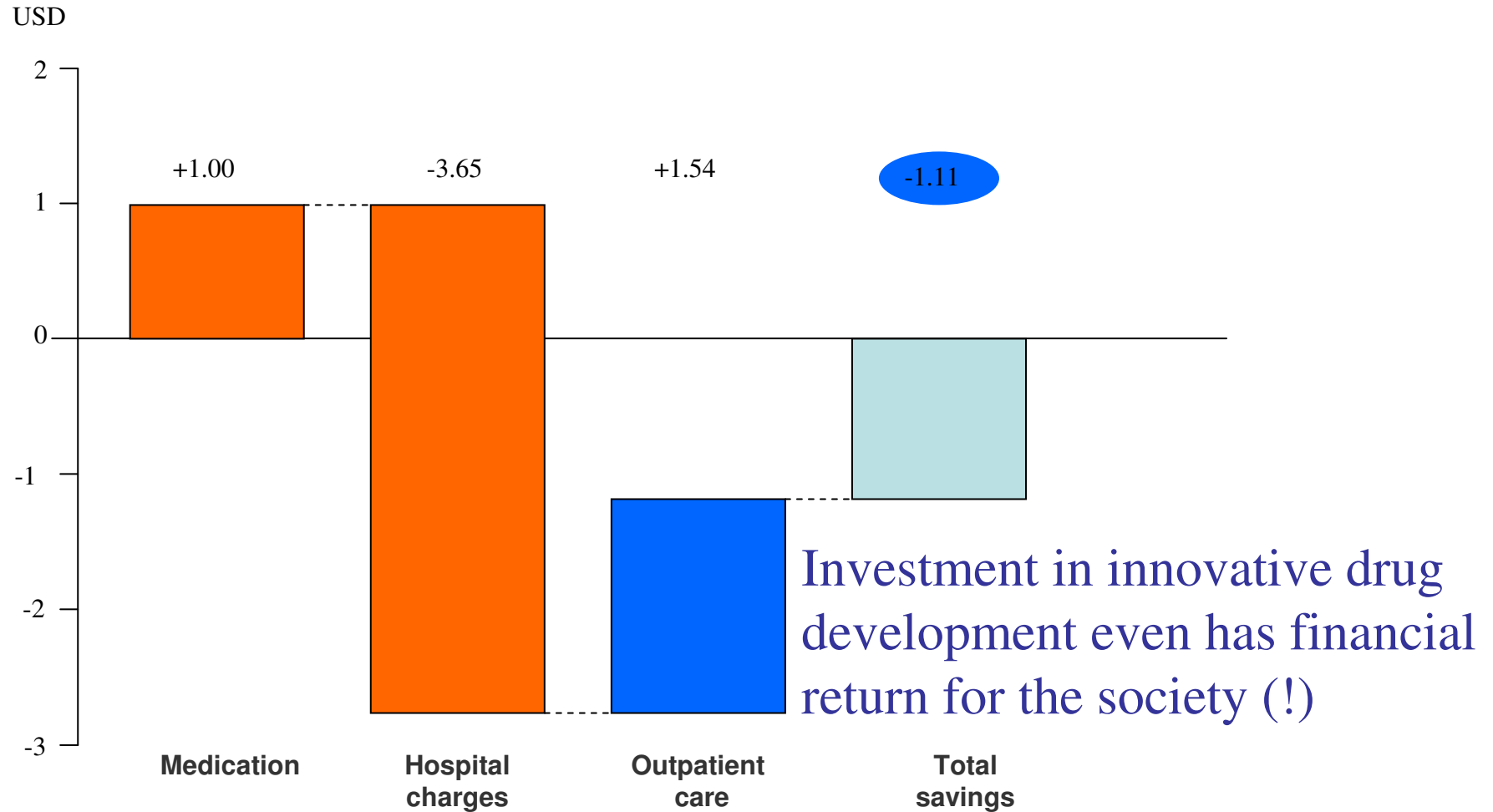
Relationship between life expectancy at birth and GDP (in PPP US dollars) in the more developed countries in the first years of the 21. century



(Józán Péter, 2007)
7

Health Spending

Total cost evaluation of innovative drug treatment



Source: Lichtenberg FR 2001

/ American Economic Review 1996

Cost effectiveness analysis

- Systematic, quantitative summarizing health benefits a costs of various treatment options
- Applications
 - Greater benefit for increased costs
 - Less benefits for less cost
- CEA not yet required for registration

Literature search (3/12/2007)

1. pharmacoconomics:	839
2. "cost effectiveness analysis,,:	43856
3. 1 and 2:	253
4. HUNGARY:	2137
5. 3 and 4:	0 -

A magyarországi gyógyszeripar jellemzői

- Jelentős, növekvő termelés (400 Md HUF 2004-ben)
- Jelentős foglalkoztatás (14000-15000 fő)
- Magas K+F ráfordítás (összes vállalati 30%-a)
- Magas exporthányad
- Magas hozzáadott érték
- Sok diplomás
- Intenzív kapcsolatok az alpkutatással, oktatással

BIZONYTALAN GAZDASÁGI KÖRNYEZET

Mi az eredeti gyógyszerkutatás értelme?

2. A gyártó szempontjai

- **Piac megtartása/növelése**
- **A vállalat arculatának javítása:**
 - **A betegekért dolgozunk (példa: fumagillin)**
 - **Védjük munkatársaink egészségét és a környezetet (ISO 14001)**
- **Profitabilitás megőrzése**
- **Függetlenség megőrzése**

Mi az eredeti gyógyszerkutatás értelme?

3. A kutató szempontjai

- **Biztonságos munkahely**
- **Érdekes feladatok**
- **Szellemi érték hasznosulása**

Jó esélyek az eredményes originális gyógyszerkutatáshoz

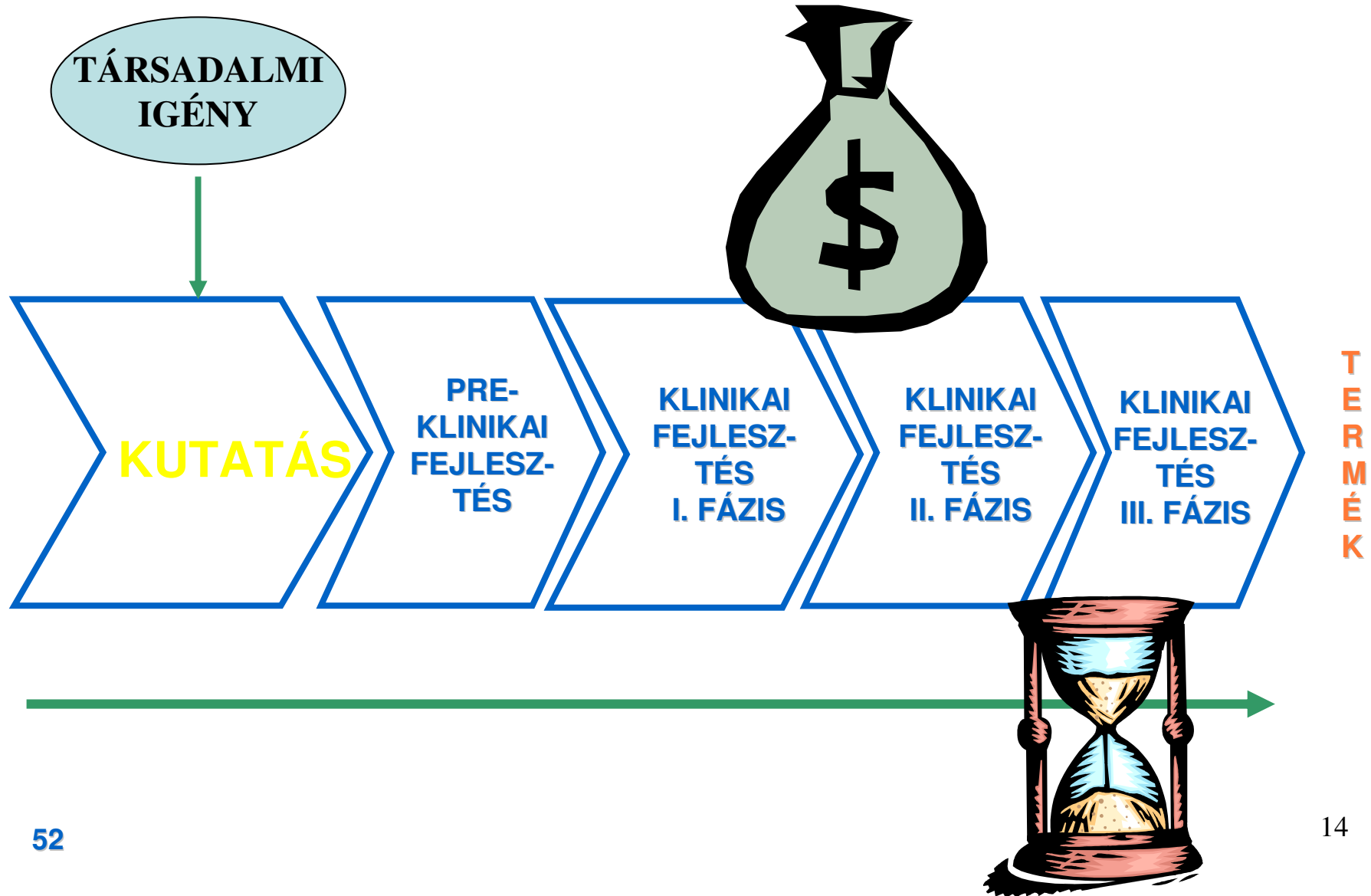
- Hagyományosan eredményes magyar gyógyszeripar
- Magas szintű alapkutatási háttér
- Lojális munkatársi gárda

De:

- Kicsiny tőkekoncentráció
- Kevésbé támogató gazdasági környezet
 - Tökéletlen pályázati rendszer
 - Spinoff kultúra hiánya
 - Brain drain

BIZONYTALAN GAZDASÁGI KÖRNYEZET

A GYÓGYSZERFEJLESZTÉS LÉPÉSEI



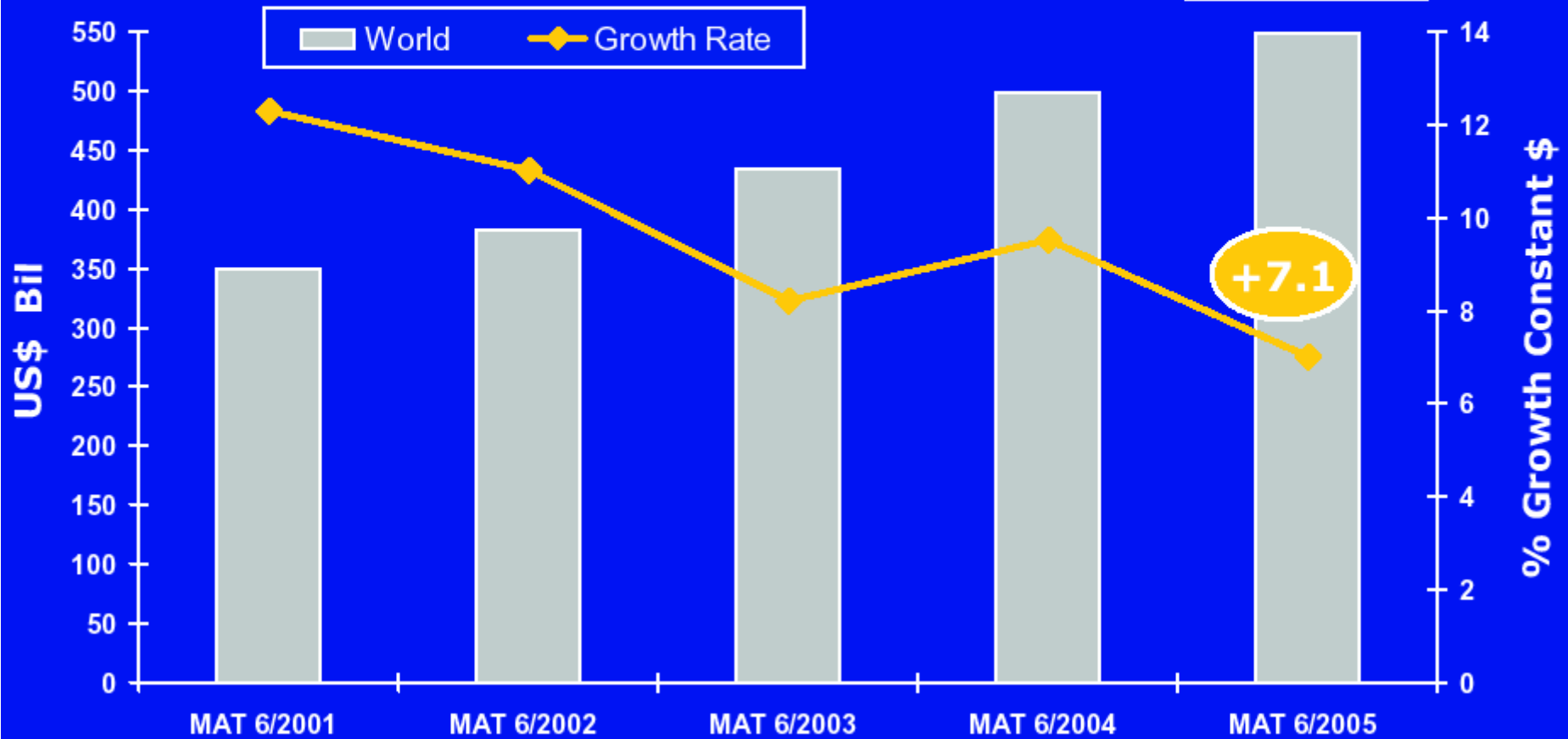
Preview

June 2005 update

World growth slips even further

Újabb adatok?

\$ 551.3 Bil

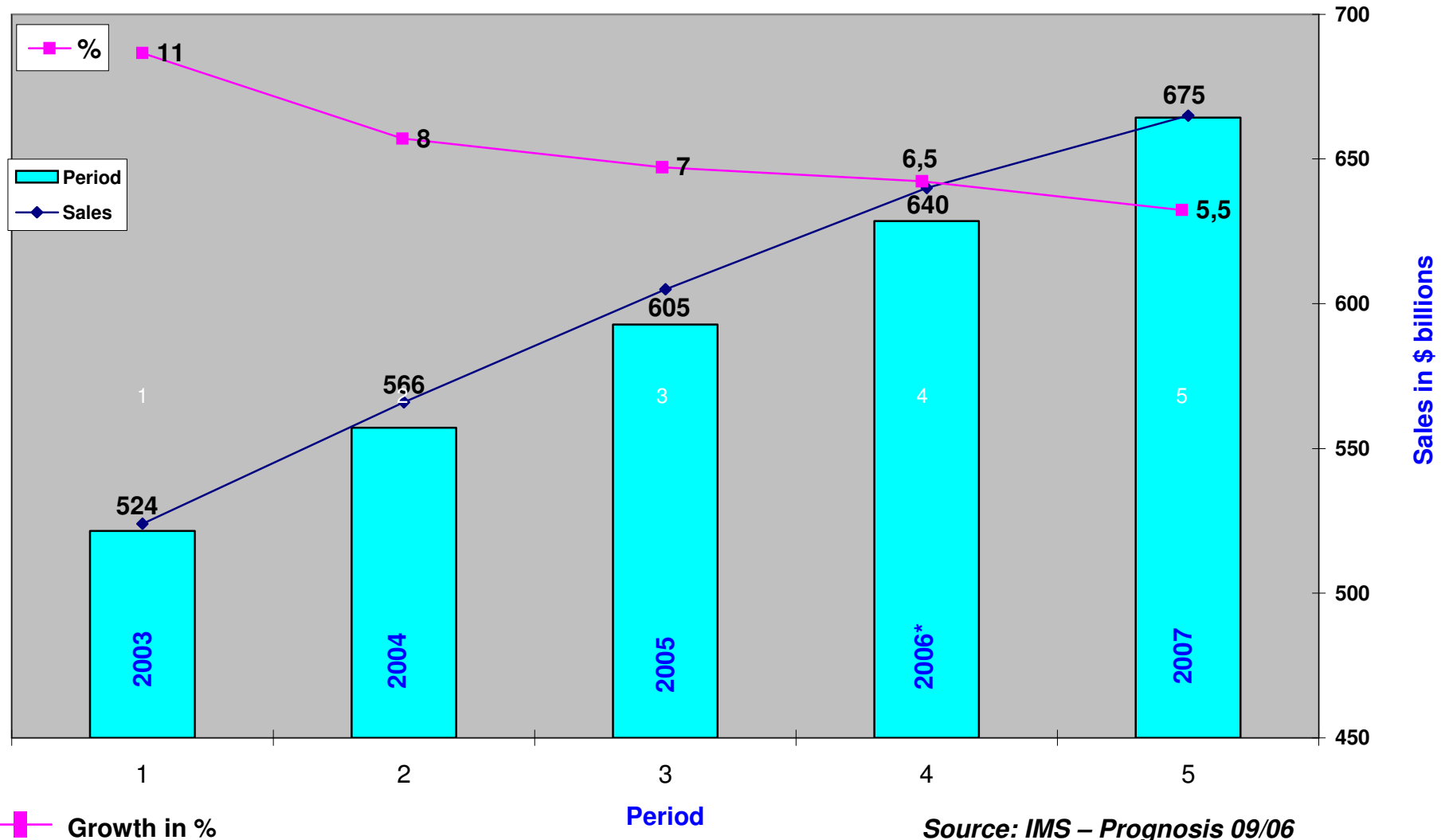


*Note: Russian Federation data not included

Source: IMS Health MIDAS MAT June 2005 15

The Pharma Industry

Growth Evolution and Worldwide Sales



FDA approvals

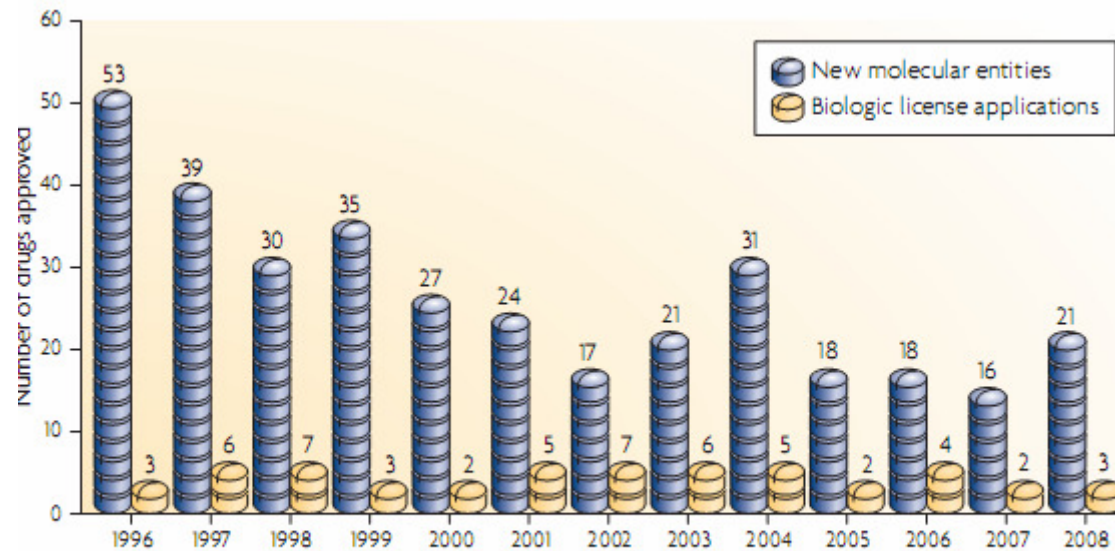
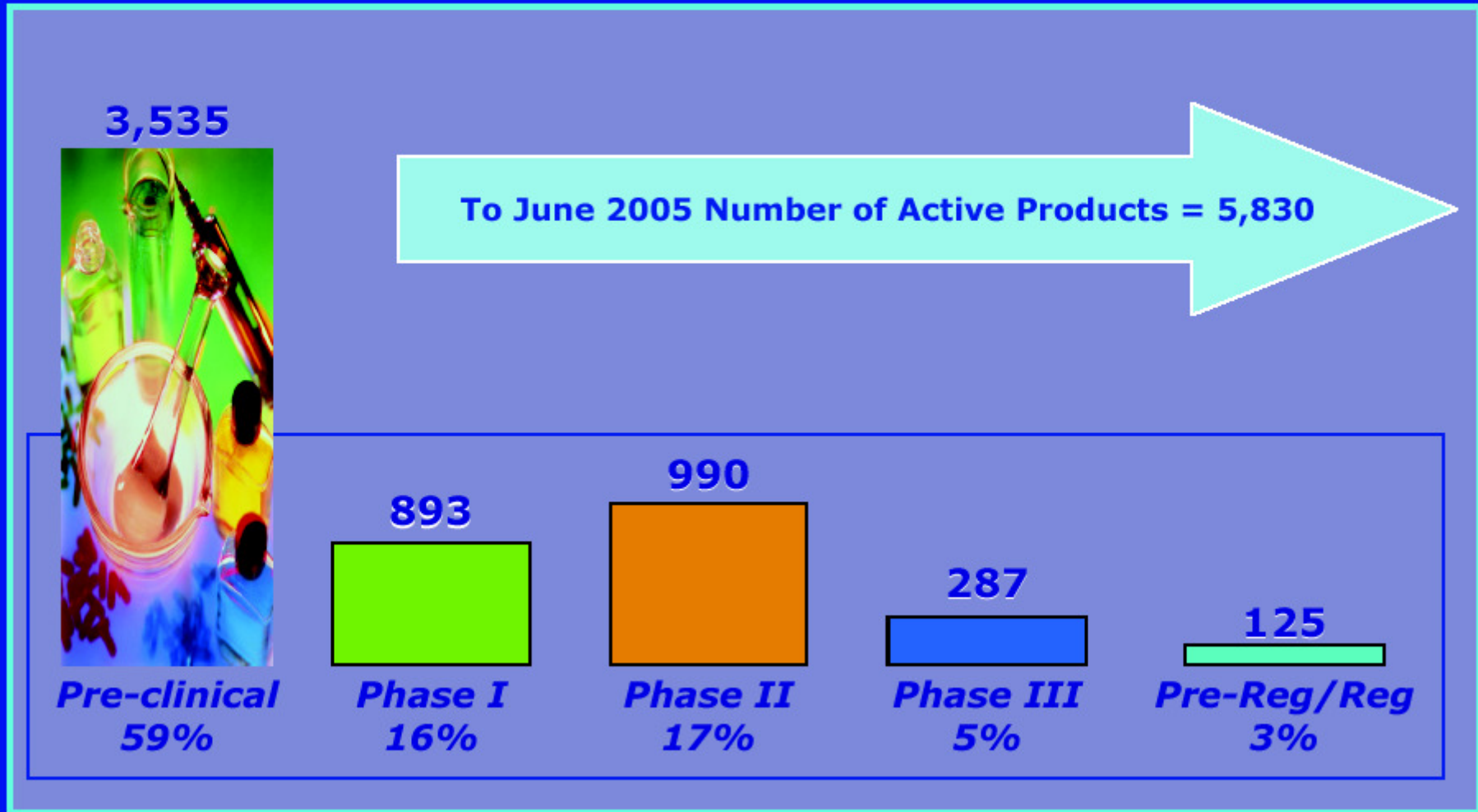


Figure 1 | **FDA drug approvals.** New molecular entities and biologic license applications approved by the USFDA's Center for Drug Evaluation and Research by year.

A gyógyszeripar egyre több
pénzeszköz felhasználásával
egyre kevesebb új
hatóanyagot fejleszt ki

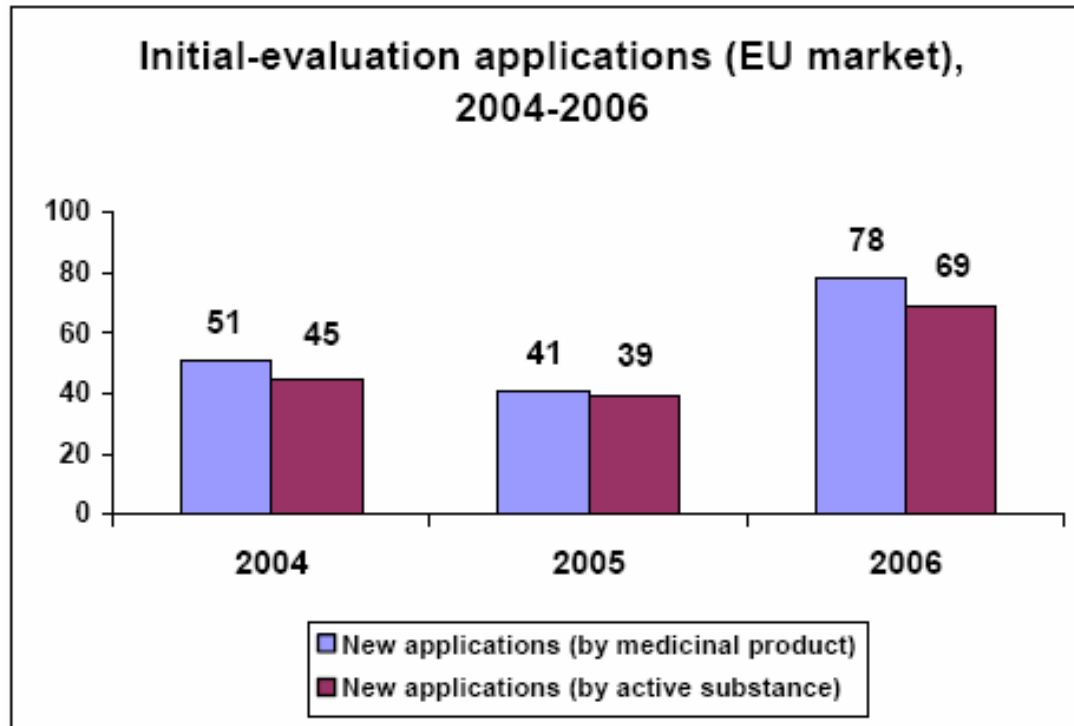
Late-stage pipeline strengthening



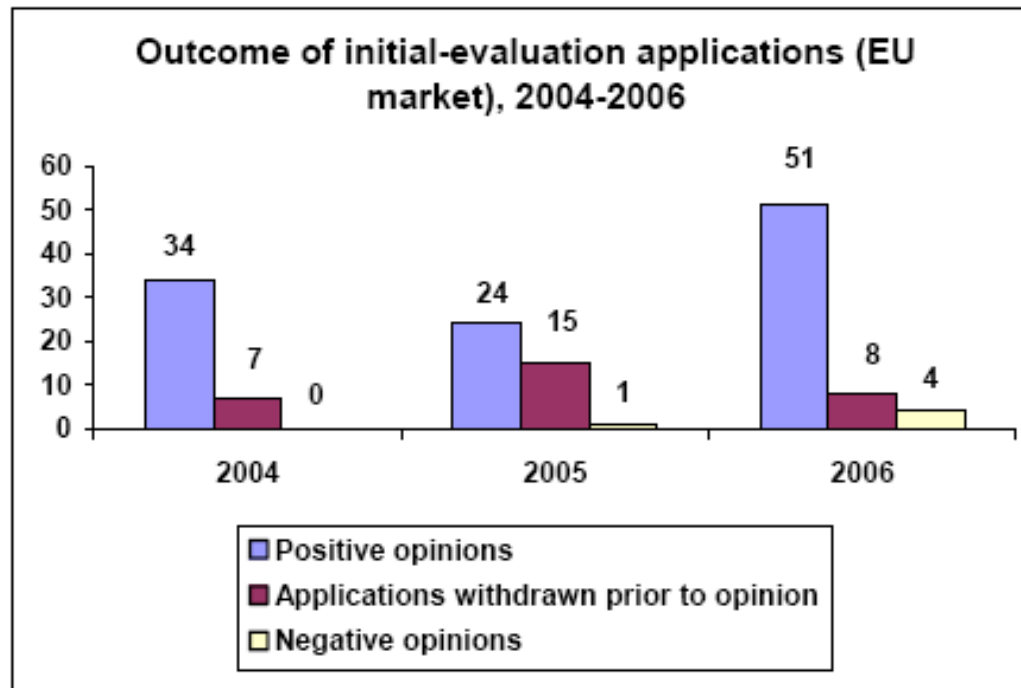
Growth: Pre-clinical= 8% Phase I= 22% Phase II= 6% Phase III= 1% Pre-Reg/Reg= 8%

Source: IMS Health: R&D Focus, June 2005

EMEA vélemények



EMEA vélemények



The Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2006 approvals

- 101 new products, including 97 new drug applications (NDAs) and 4 biologic license applications (BLAs) for brand-name therapeutic products. **Twenty-two (18 NDAs and 4 BLAs) of these products were new molecular entities (NMEs), medications whose active ingredients are new on the United States market.**
- Ten of the NMEs were priority products approved in the median time of 6 months, and 12 were standard NMEs approved in the median time of 13.7 months (compared to 23 months in 2005). Of the 101 approved applications, 21 -- including the 10 NMEs -- represented significant benefits over existing products, and were designated for priority review.

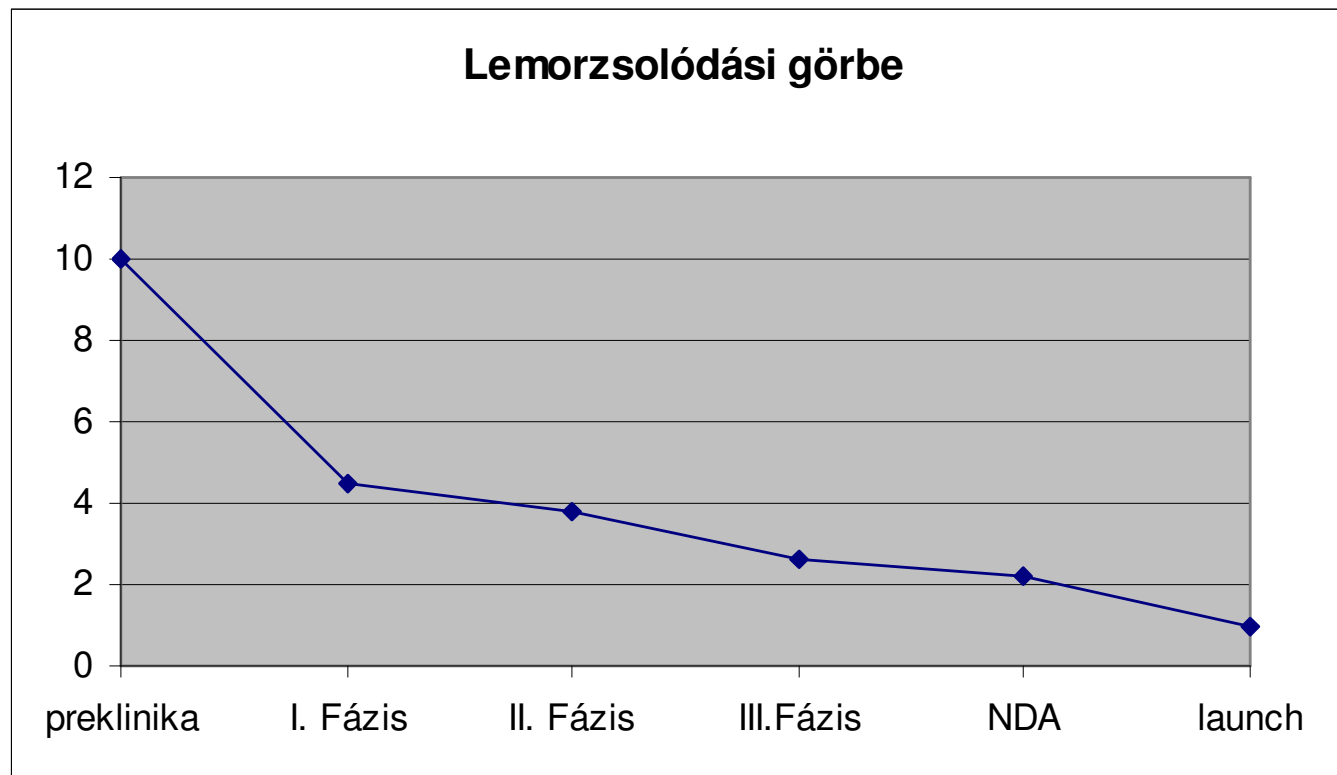
The Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

- In addition, CDER approved or tentatively approved 535 -- the highest total ever -- abbreviated new applications (ANDAs) for generic versions of brand name medications.

The Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

- CBER is responsible for overseeing the safety and effectiveness of biological products including blood and blood components, plasma derivatives, in vitro diagnostic tests, vaccines, allergenics and cell, tissue, and gene therapeutics.
- In 2006, CBER approved 10 new biological license applications (BLAs) that are expected to significantly enhance the public health. Three of these products received priority reviews in the median time of 6.4 months; the remaining 7 new BLAs received standard reviews in the median time of 13 months. CBER approved also 7 supplemental applications for additional product indications , routes of administration, dosage formulation or product improvements. These applications were reviewed in the median time of 9.9 months.

A FEJLESZTÉSBE KERÜLŐ VEGYÜLETEK NAGY RÉSZE ELBUKIK



TGN1412: time to change the paradigm for the testing of new pharmaceuticals.

[Bhogal N](#), [Combes R](#).(2006)

- FRAME, 96-98 North Sherwood Street, Nottingham, NG1 4EE, UK. Nirmala@frame.org.uk
- Clinical studies in human volunteers are an essential part of drug development. These studies are designed to account for possible differences between the effects of pharmaceutical products in preclinical studies and in humans. However, the tragic outcome of the recent Phase 1 clinical trial on TGN1412 casts considerable doubt over the relevance of this traditional drug development paradigm to the testing of therapeutic agents for human use. The role of alternatives to animal testing is considered, and a series of recommendations are made, which could ensure that clinical trials are well informed and based on the most relevant scientific information.
- PMID: 16704293 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Safety of phase I clinical trials with monoclonal antibodies in Germany--the regulatory requirements viewed in the aftermath of the TGN1412 disaster.

- [Liedert B](#), [Bassus S](#), [Schneider CK](#), [Kalinke U](#), [Löwer J](#). (2007)
- Paul-Ehrlich Institute, Federal Agency for Sera and Vaccines, Langen, Germany. liebe@pei.de
- This review summarizes scientific, ethical and regulatory aspects of Phase I clinical trials with monoclonal antibodies. The current standard requirements for pre-clinical testing and for clinical study design are presented. The scientific considerations discussed herein are generally applicable, the view on legal requirements for clinical trials refer to the German jurisdiction only. The adverse effects associated with the TGN1412 Phase I trial indicate that the predictive value of pre-clinical animal models requires reevaluation and that, in certain cases, some issues of clinical trial protocols such as dose fixing may need refinement or redesign. Concrete safety measures, which have been proposed as a consequence of the TGN1412 event include introduction of criteria for high-risk antibodies, sequential inclusion of trial participants and implementation of pre-Phase I studies where dose calculation is based on the pre-clinical No Effect Level instead of the No Observed Adverse Effect Level. The recently established European clinical trials database (EUDRACT Database) is a further safety tool to expedite the sharing of relevant information between scientific authorities.

Hogyan csináljuk?

- Kockázat csökkentés
- Naprakész szakmai tudás
- Fegyelmezett fejlesztés
- Együttműködés
 - K+F csapaton belül
 - K+F és termelés
 - K+F és marketing

Kockázat csökkentési stratégiák

- Fejlesztési ciklus gyorsítása
- „Me too” termékfejlesztés
- Stratégiai partnerség
- Niche termék
- Specializáció a kutatás részterületeiben
- Nagy vállalat – kiegyensúlyozott portfolio

Ellentmondások a magyar gyógyszerkutatásban

Kiváló alap kutatás

Sok publikáció

- Kevés sikeres termék
- Kevés szabadalom



Jó személyes
kapcsolatok

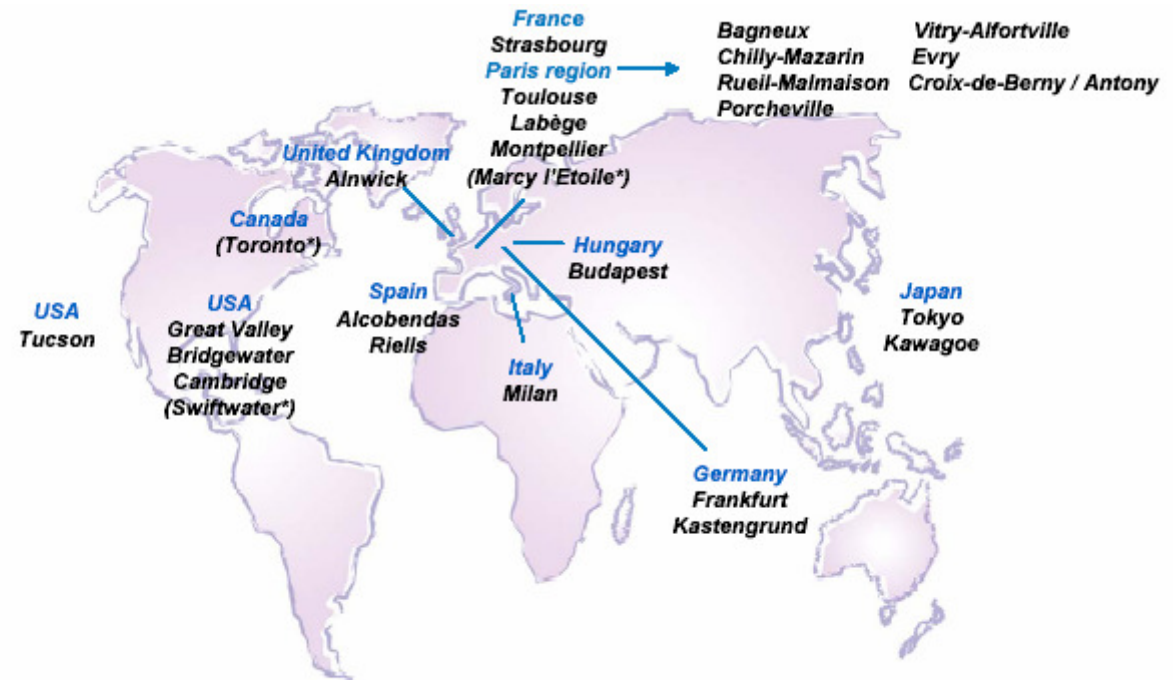
- Felületes ismeretek a
másik oldal
tevékenységéről

Sanofi-aventis: alapadatok (2006)

- Vezető gyógyszergyár
 - Harmadik a világon, több mint 100 országban van jelen
 - Első Európában, Franciaországban, Magyarországon
 - 2006-ben 28.4 Md € forgalom
- Nagy kutatási potenciál
 - 19000 kutató
 - 4.4 Md € K+F budget
 - 26 kutatóközpont 3 kontinensen
- Innovatív megközelítés
 - 123 originális fejlesztési projekt
 - 48 Fázis IIb és Fázis III
 - 7 terápiás terület

Sanofi-aventis kutatás

- 17000 munkatárs
- 26 kutatóhely
- 8 ország
- 4 Md €
- 16 időzóna



*Swiftwater, Toronto and Marcy l'Etoile are research centers of sanofi pasteur – the vaccines business of the sanofi-aventis group.

sanofi-aventis R&D portfolio

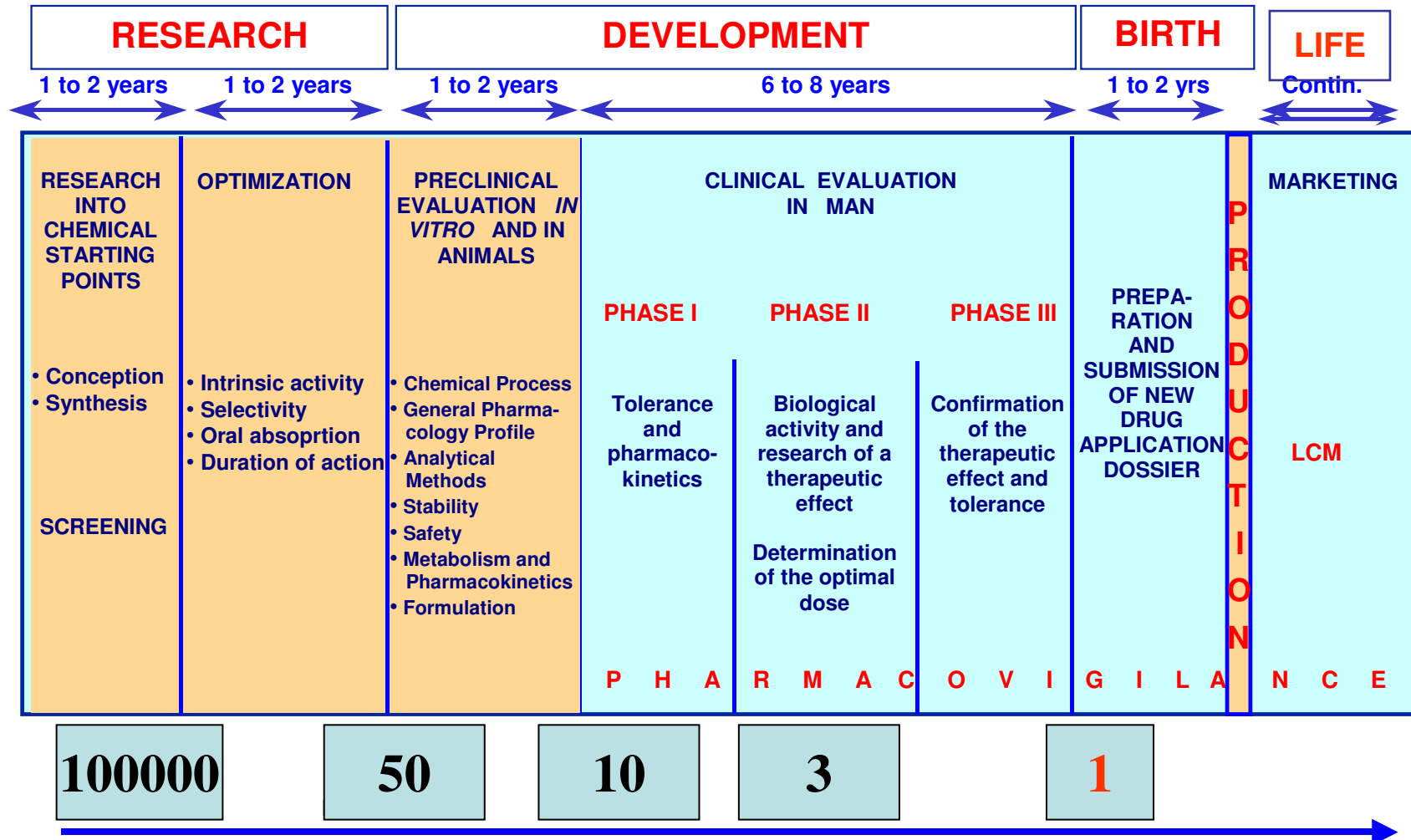
○ 123 products under development (Sept 2007)

	Pre-clinical	Phase I	Phase IIa	Phase IIb	Phase III	Total
Metabolic Disorders	3	2	2	4	0	11
Cardiovascular	3	5	0	4	2	14
Thrombosis	3	2	0	3	2	10
Central Nervous System	5	8	1	4	6	24
Internal Medicine	6	5	5	2	1	19
Oncology	6	5	1	0	7	19
Vaccines	5	5	3	3	10	26
Total	31	32	12	20	28	123

○ 48 products in Phase IIb and III

○ 63 products in preclinical and Phase I

EVOLUTION OF A DRUG



Meeting the Access to Medicines challenge

- ▶ At the beginning of 2006, a dedicated “**Access to Medicines**” division was set up, focused on these major therapeutic areas:
 - Malaria
 - Tuberculosis
 - Sleeping sickness
 - Leishmaniasis
 - Epilepsy
 - Vaccines
- ▶ **Its mission:** producing medicines in strict compliance with the Group’s quality standards and making them available to underprivileged populations at prices adjusted according to patient category within the overall framework of a “no profit, no loss” policy



Meeting the Access to Medicines challenge

Activities are focused on four areas:

▶ Research and Development

- Malaria : research programs to pre-empt resistance of parasites
- Development of a multi-dose presentation of a yellow fever vaccine, for wide-scale use in countries where the disease is endemic

▶ Implementation of new therapeutic strategies and improvement of existing products

- Partnership with the Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi) and sanofi-aventis to develop a fixed-combination malaria treatment : ASAQ

▶ Information, education and communication are all interconnected in the healthcare chain

▶ Development of an appropriate pricing and distribution policy, facilitating access to medicines

A GYÓGYSZERKUTATÁS MULTIDISZCIPLINÁRIS TEVÉKENYSÉG

Felfedező kutatás	Preklinikai fejlesztés	Klinikai fejlesztés	Törzskönyvezés	Forgalmazás
<p>Szintetikus vegyész Gyógyszer-vegyész Analitikus Molekuláris biológus Biokémikus Farmakológus Informatikus (orvos) (közgazdász) (szabadalmi ügyvivő)</p>	<p>Szintetikus vegyész Analitikus Gyógyszerész Farmakokinetika /metabolizmus szakember Toxikológus Minőség-biztosító Informatikus</p>	<p>Klinikus (orvos) Gyógyszerész Analitikus Farmakokinetika/ metabolizmus szakember Informatikus</p>	<p>Minden korábbi fázis szakmai képviselői Törzskönyv-vezési szakember Informatikus</p>	<p>Orvos Gyógyszer-biztonsági szakember Gyártó (vegyész/gyógyszerész) Logisztikai szakember Gyógyszerész Marketing szakember Informatikus³⁷</p>

Gyógyszerkémia (orvosi kémia)

- Feladata: gyógyszermolekulák tervezése, szintézise, fejlesztése
- Interdiszciplináris tudomány
 - Szerves kémia
 - Elméleti (computational) kémia
 - Fizikai kémia
 - Farmakológia
 - Molekuláris biológia

Felfedező megközelítés

- „Biology driven”
- Originális biológiai célpont kihasználásán alapszik, amelynek feltehetően szerepe van egy betegség kialakulásában.
- Olyan új vegyületeket kell találni, amelyek a biológiai célpont aktivitását befolyásolják és egyúttal a terápiás indikációt is meghatározzák.

Vezető termékek molekuláris célpontjai

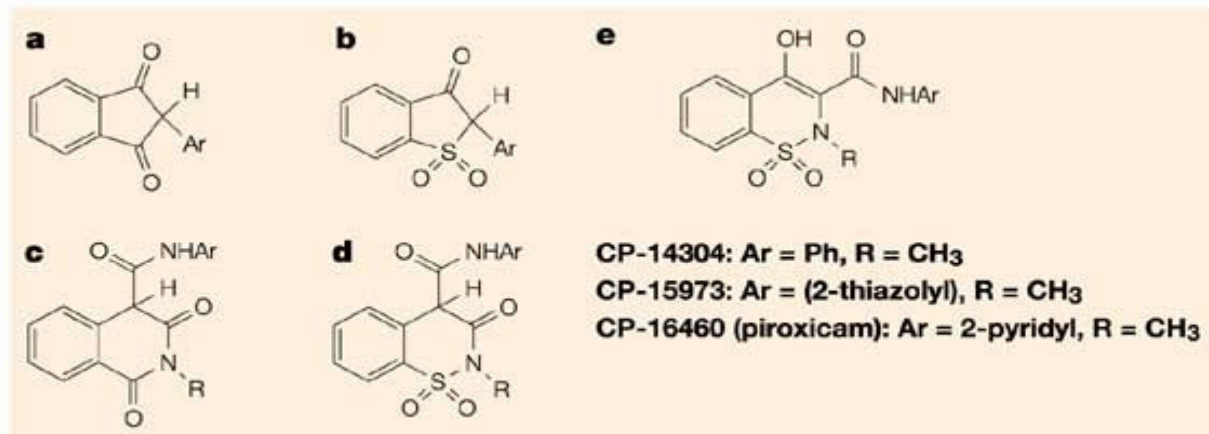
- Prilosec (omeprazol) ➤ H/K ATPase
- Zantac (ranitidine) ➤ H2 receptor
- Zyrtec (cetirizin) ➤ H1 receptor
- Viagra (sildenafil) ➤ PDE5
- Celebrex (celecoxib) ➤ COX2

Vezető termékek molekuláris célpontjai

- Plavix (Clopiogrel) ➤ P2Y₁₂ receptor
- Aprovel (Irbesartan) ➤ AT₁ receptor
- Arixtra
(Fondaparinux) ➤ Xa faktor
- Stilnox (zoldipem) ➤ GABA receptor
- Rimonabant ➤ CB₁ receptor

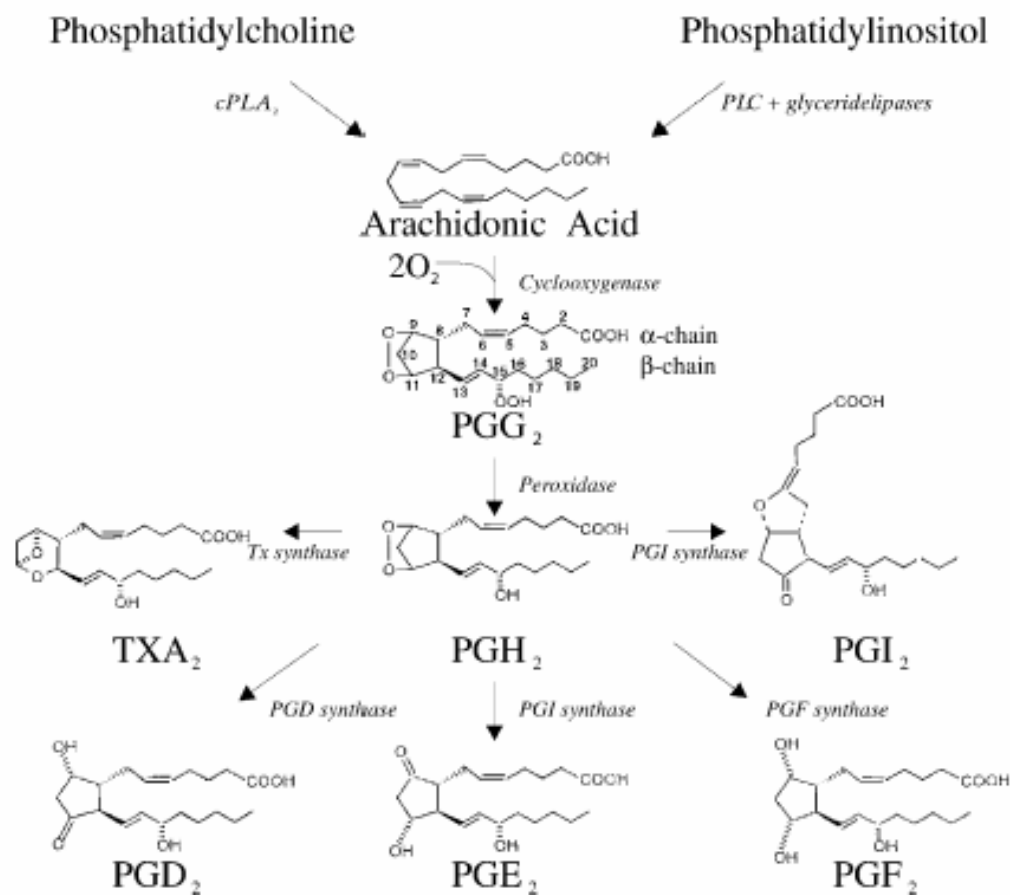
Discovery of piroxicam

- Antiinflammatory
- Acidic but not carboxylic acid
- Potent in animal models
- Long plasma half life (resistant to metabolism)
- Safe for arthritic patients (long treatment)
 - » a-d: g amounts tested in dogs; all failed
 - » e: carboxamide introduced by intuition
 - » SAR on several hundred analogs yielded piroxicam in 1980



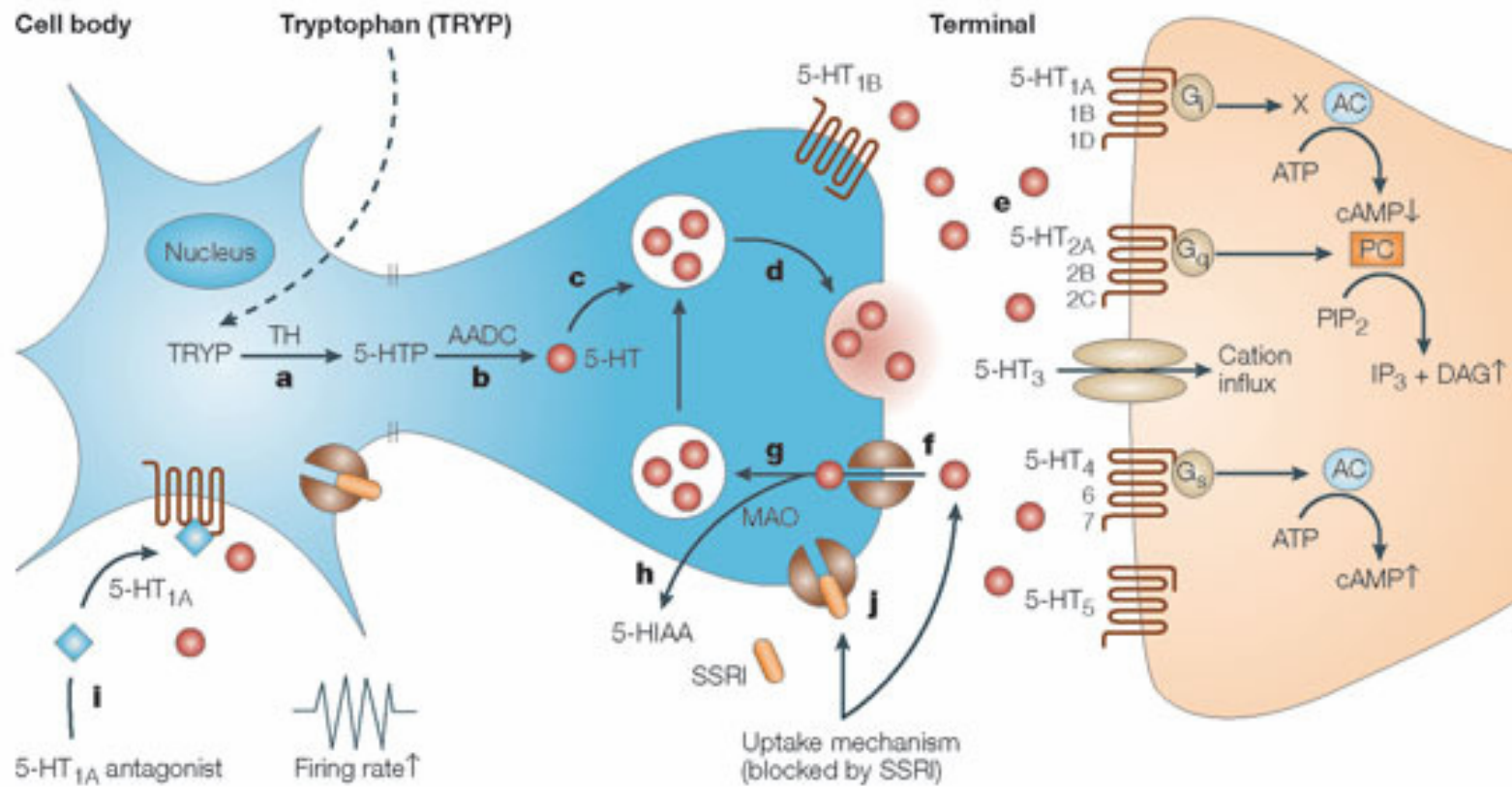
after 18 years of research

AA metabolism



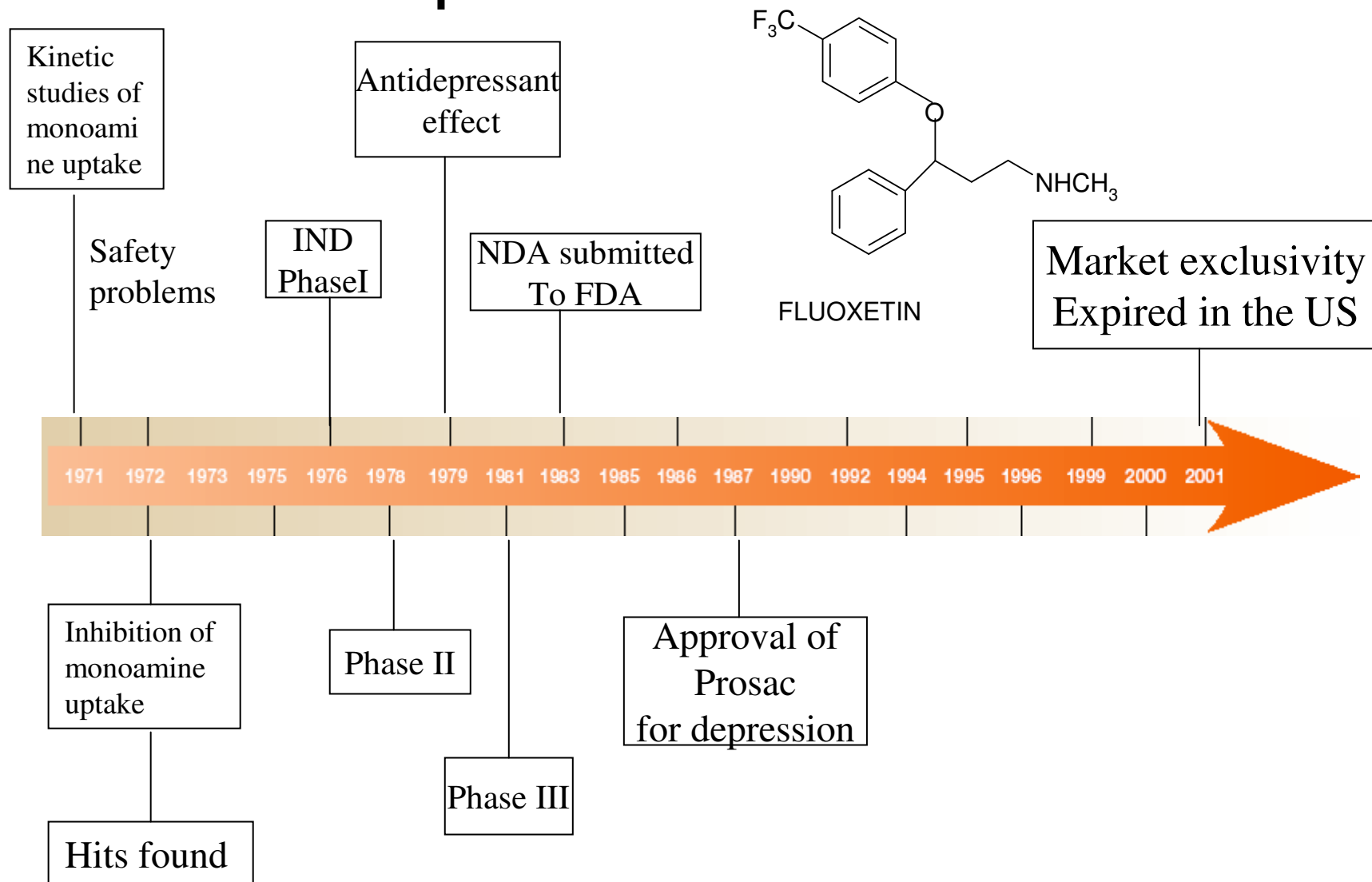
Fluoxetin: új típusú antidepresszáns

Serotonin in the CNS



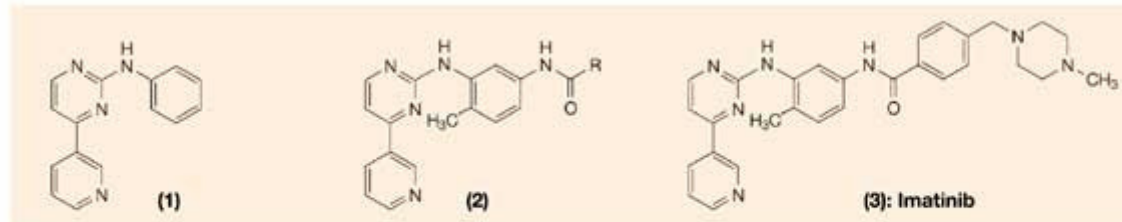
Copyright © 2005 Nature Publishing Group
 Nature Reviews | Drug Discovery

Development of Fluoxetine



Discovery of Gleevec

- Selective tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia
- TK BCR-ABL created by chromosomal translocation, found exclusively in leukemic cells It has reduced toxicity and



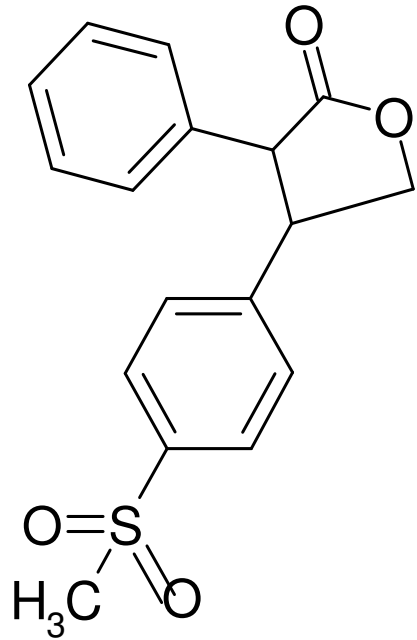
PKC inhibitor

Increased potency
and selectivity

Solubility and oral
bioavailability

Nature Reviews | Drug Discovery

Withdrawal of Vioxx

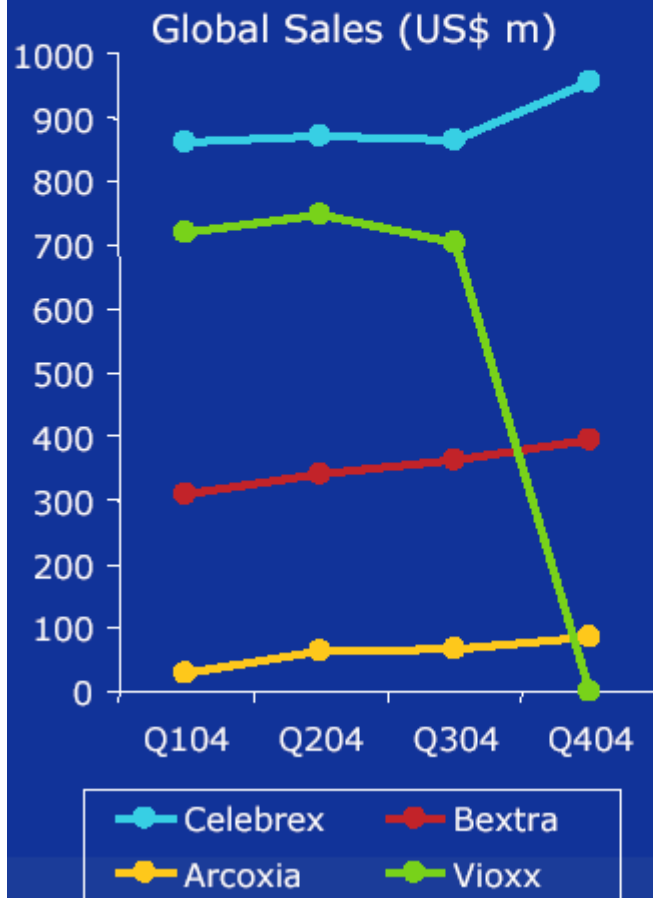


Vioxx (rofecoxib)

selectivity=276

- Selective COX-2 inhibitor
- Avoiding COX-1 inhibition is diminishing gastrointestinal side effects
- Disrupts the balance between TxA2 (COX=1 product) and PGI2 (COX-2 product)
- After cardiovascular deaths the product has been withdrawn
- Is cardiovascular risk a class effect? (Celebrex, Dextra, etc)

Vioxx triggered a domino effect in COX-2 inhibitors class



Additional safety and efficacy requests:
Arcoxia (Merck)

Applications withdrawn/postponed:
Prexige (Novartis)

"Boxed" labelling requirements:
Bextra (Pfizer)

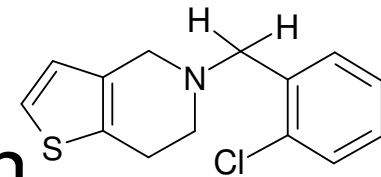
Discontinued clinical trials:
Celebrex (Pfizer)

Suspended advertising:
Celebrex (Pfizer)

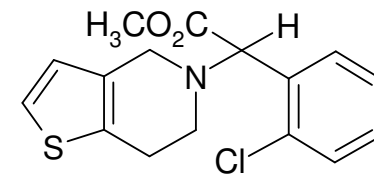
Source: IMS Health: MIDAS, MAT Dec 2004

Clopidogrel (Plavix) for the prevention of thrombosis

- Prodrug
- Active metabolite binds to platelet P2Y₁₂ and antagonizes the inhibition of AC
- Safer than ticlopidine
- Clinical efficacy and safety shown on more than 20,000 patients
- Drug of the year (Hungary), 2004



ticlopidine



clopidogrel

Tanulságok

Molekuláris mechanizmus ismerete

A gyógyszerjelölt sokoldalúan optimalizált

Az innovatív megközelítés nagyon időigényes

Mellékhatás sokszor lényegesebb, mint a főhatás

Körütekintő klinikai fejlesztés valorizálja az új gyógyszert

Kreativitás + kitartás (+ szerencse) = sikeres fejlesztés