

Quo vadis pharma industry?

Jakub Rak^{1,2}, Vladimír Král^{1,2}

¹Ústav analytické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Praha

²Zentiva, a.s.

Odkud a kam kráčí farmaceutický průmysl? V posledních letech došlo k dramatickému přehodnocení cílů velkých farmaceutických společností od hledání nových látek k reinkarnaci starých molekul s novým uplatněním. Změny podmínek na trhu nutí průmysl k důslednému řízení životního cyklu léčiv. Trendy dále ukazují odklon od malých molekul k bioléčivům a sofistikované nanomedicině. Důraz se pomalu přesouvá od pouhého léčení ke kvalitě života, od univerzálnosti k personalizované medicíně. Společnosti, které se nepřizpůsobí těmto trendům, budou čelit nejisté a znepokojivé budoucnosti.

Klíčová slova: diagnostika, nanoléčiva, NTE, personalizovaná medicína, supergenerika.

Quo vadis pharma industry?

Where from and where the pharmaceutical industry walks? In recent years there has been a dramatic reassessment of goals of large pharmaceutical companies from search for new substances to the reincarnation of the old molecules with new applications. Changes of market conditions force industry to rigorous life cycle management of pharmaceuticals. Trends also show a shift away from small molecules to biomedicine and sophisticated nanomedicine. The emphasis is slowly shifting from simply treating the quality of life, from the universality to personalized medicine. Companies that do not adapt to these trends will face an uncertain and worrying future.

Key words: diagnostics, nanomedicine, NTE, personalized medicine, supragenerics.

Klin Farmakol Farm 2014; 28(1): 5–7

Farmaceutické společnosti řídily svoji činnost v podstatě stejným způsobem po celá desetiletí. Ale významné změny vládních předpisů, podmínek na trhu a technologie nutí průmysl k hledání nových obchodních modelů a postupů. Společnosti, které se nepřizpůsobí, budou čelit nejisté a znepokojivé budoucnosti. Z našeho pohledu úspěch odvětví závisí na tom, jak zvládne následující trendy:

Zvýšená role generik

V následujících letech skončí rekordní počet patentů. Zkušenost říká, že jakmile vyprší platnost patentu na léčivou látku (API), generika stlačí cenu léku o téměř 85 %. Farmaceutické společnosti reagují na ohrožení generiky několika způsoby. Snad nejvíce slibný přístup pro originátory je tvorba svých vlastních „značkových generik“. Tyto značkové verze svých originálních léků prodávají za vyšší ceny než ceny neznačkových generických ekvivalentů, ale jsou výrazně levnější než jejich originální produkt. Proč spotřebitelé zaplatí více za značkové generické léčivo než za neznačkovou levnější verzi? Vedle síly marketingu hraje významnou roli, že na rozvíjejících se trzích, kde jsou falešné výrobky běžné, značková generika poskytují určitý stupeň jistoty. Právě ona jistota je hlavní přidanou hodnotou.

Kokrystaly

V oblasti přípravy generik se vedle přípravy solí a polymorfů API začaly v poslední době prosazovat

kokrystaly. Tyto pozměněné formy (solí, kokrystaly či polymorfy) samy o sobě nejsou farmakodynamicky účinnější než původní API, ale modifikují a optimalizují technologické a funkční parametry API. O definici pojmu kokrystal se vedou diskuze, protože hranice mezi kokrystalem a solí je neostrá. Jedná se o multikomponentní sloučeninu, podobně jako sůl, avšak na rozdíl od soli skládající se z kladně a záporně nabitých komponenty, v případě kokrystallů jsou všechny komponenty v neutrálním stavu. Zatímco komponenty solí jsou k sobě silně vázány díky náboji jednotlivých komponent, v případě kokrystalů jsou komponenty k sobě vázány jen slabými interakcemi. Příprava kokrystalů je výrazně náročnější než příprava solí, také jich v principu neexistuje tolik jako solí. Na druhou stranu, kokrystaly přináší oproti solím určité funkční výhody. V neposlední řadě přináší kokrystaly výhodu i z hlediska ochrany duševního vlastnictví, jelikož pro mnoho API byly v průběhu let již popsány desítky solí, zatímco kokrystaly jsou hitem až posledních dob, a proto je v této oblasti stále mnoho prostoru. Z hlediska praxe zatím nejsou kokrystaly využívány vzhledem ke zdoluhavému schvalování konceptu kokrystalů ze strany příslušných autorit (EMA, FDA), avšak očekává se, že v okamžiku schválení budou kokrystaly používány ve velkém.

Polyamorfy

Velké množství API vykazuje schopnost krystalovat ve více krystalových modifikacích s mírně odlišnými fyzikálními vlastnostmi, což

se obecně nazývá polymorfizmem. Každý polymorf je chápán jako nová forma léčiva, a proto je lze využít při přípravě generik. Nevýhodou je, že méně stabilní polymorfy mají tendenci přecházet pozvolna na stabilnější, které má obvykle zapatentované originátor, proto je jejich použití omezené. Alternativou k polymorfům je amorf, což je nekrystalická forma. Dle definice se jedná o pevnou látku bez periodicky se opakujícího motivu, uspořádání částic je v těchto látkách relativně náhodné. Z hlediska autorit (FDA, EMA) je amorfem považována jakákoliv pevná nekrystalická forma, avšak různé připravené amorfy se dle autorit nijak nerozlišují. To se ovšem zřejmě brzy změní, protože se ukazuje, že na rozvíjejících se trzích lze najít generika založená na amorfních API, jejichž biodostupnosti se několikanásobně liší. Důvodem je, že způsob přípravy ovlivňuje vzájemné uspořádání molekul API a absence periodicky opakujícího se motivu neznamena dokonalou náhodnost uspořádání molekul API. Proto se zavádí, přesněji řečeno ožívuje, koncept polymorfismu, tedy idea různých amorfních forem. V případě uznání konceptu polymorfismu příslušnými agenturami se očekávají dramatické změny z hlediska prostoru pro vývoj generik.

Supergenerika

Supergenerika, někdy označovaná jako generika s vysokou přidanou hodnotou, jsou zvláštní fenomén. Generika jako taková jsou obvykle pozměněné formy léčivé látky, například nové soli,

kokrystaly či polymorfy účinné látky. Tyto pozměněné formy mají obvykle mírně odlišné vlastnosti od těch původních (rozpuštěnost, disoluční profil, biodostupnost), avšak úkolem pomocných látek v konečné formulaci léčiva je zajistit stejné vlastnosti jako má originál. Kdyby tomu tak nebylo, nebyly by v principu originál a jeho generika záměnné, což by významně zkomplikovalo lékařům a lékárníkům jejich práci. V praxi to tedy znamená, že i vylepšená forma léčivé látky se musí následnou formulací zhoršit na definovanou úroveň. Ponechme nyní stranou, že toto výše popsané platí ve vyspělých zemích, avšak na rozvíjejících se trzích můžeme pro konkrétní léčivo s konkrétním dávkováním sehnat desítky generik, jejichž biodostupnost se může až několikanásobně lišit.

Supergenerika jsou takové formy léčivé látky, jejichž vlastnosti jsou dramaticky lepší než originál, protože má význam podstoupit sadu klinických studií a uvést je na trh jako odlišný lék. Toto se vyplácí především v případě léčiv prodáváných ve velkém objemu a takových, u nichž je tento vylepšený efekt jednoznačně rozeznatelný samotným pacientem. Příkladem budiž ibuprofen a jeho supergenerikum ibuprofen lysinát (např. Ibalgin vs. Ibalgin Rapid), kdy účinek ibuprofen lysinátu nastupuje během několika minut oproti půlhodině u ibuprofenu. Mnoho farmaceutických společností se nyní zaměřuje na přeformulování svých původních léčiv na léčiva s řízeným uvolňováním (např. kombinací solí s rychlým a solí s pomalým uvolňováním) či s komfortnějším způsobem aplikace.

Nové vs. staré látky

Všechny nové léky zavedené na trh jsou výsledkem zdoluhavého, nákladného a riskantního výzkumu a vývoje prováděného farmaceutickými společnostmi. Vývoj nové účinné farmaceutické látky (API), také označované jako nové chemické entity (NCE, new chemical entity), trvá 12 až 13 let a stojí v průměru okolo 1,8 miliardy dolarů, přičemž jde o velmi riskantní projekt. V průměru pouze jedna nebo dvě z každých 10 000 látek syntetizovaných v laboratořích úspěšně projde všemi fázemi preklinického a klinického testování, aby se staly prodejnými léky. Po dlouhé fázi vývoje mají farmaceutické společnosti relativně krátkou dobu zbývající patentové ochrany látky, aby vydělaly náklady na výzkum zpět. Po vypršení patentové ochrany, jež je maximálně 20 let, musí čelit generickým alternativám, jejichž cena reflektuje pouze náklady na výrobu, avšak nemusí do ceny zahrnovat náklady na vývoj léku.

Proto se farmaceutické společnosti čím dál více zaměřují nejen na vývoj nových chemických entit, ale stále více na řízení životního cyklu u stávajících

léků. Řízení životního cyklu v praxi znamená nejen hledání nových forem svých originálních léčiv – vlastní generika, ale především hledání nového uplatnění léčiva pro odlišnou než původní indikaci. Tyto nové terapeutické entity (NTE, new therapeutic entity) jsou založeny na přeformulování léčiva používající staré aktivní molekuly do nových léčiv se sofistikovanými systémy pro cílený transport léčiv a novým použitím. Farmaceutické firmy se snaží inovovat svoje portfolio tímto kratším a méně nákladným způsobem v porovnání s hledáním nových léčivých látek. Až do nedávné doby byly NTE výsadou specializovaných firem, v současné době mají již ve svém portfoliu NTE a supergenerika také globální generické společnosti.

Peptidy a protilátky

Monoklonální protilátky jsou již celkem běžně používány jako terapeutika pro léčbu řady onemocnění jako rakoviny, leukémie, astmatu, artritidy, psoriázy, Crohnovy choroby či pro potlačení odmítnutí transplantátu. Intenzivní výzkum za účelem pochopení imunomodulačních vlastností protilátek a pokrok bio-inženýrství připravují půdu pro další generaci nových a vylepšených léků na bázi protilátek k léčbě lidských nemocí. Vedle protilátek, také peptidy přitahují stále více pozornosti jako léčiva. Zvyšující se zájem farmaceutického průmyslu o vývoj peptidů jako léčiv je zřejmý z rostoucího množství schválených léčiv (již více než 60) a léčiv aktuálně hodnocených v klinických studiích (cca 130–140), stejně tak z rozmanitosti indikací peptidových léčiv. V čase dochází k posunu od kratších peptidů k peptidům složitějším. Nový trend je modifikace peptidů malými molekulami, často se jedná o konjugáty peptidů s klasickými API. Ruku v ruce s rozvojem peptidů jako léčiv dochází také k rozvoji sofistikovaných systémů pro jejich transport a ochranu před předčasnou metabolizací. Hlavní potenciál peptidů a protilátek je jejich jednoznačný biologický cíl, na rozdíl od malých molekul, které často ovlivňují řadu biologických procesů najednou. Právě specifita interakcí zapříčiní, že podíl peptidů a protilátek na nových léčivech v budoucnosti významně poroste.

Nanoléčiva

Nanomedicína, aplikace nanotechnologií v medicíně, umožnila vývoj mnoha nano-systémů pro řízený transport léčiv. Inteligentně zkonstruované léky, které využívají nanotechnologie, mají potenciál mnohem lepších vlastností, včetně účinnosti a bezpečnosti, mohou zvýšit biologickou dostupnost léku v cílovém místě, snížit frekvenci podávání a dosáhnout jinak méně přístupných míst. Reformulace léčiv

s využitím nanotechnologií přináší možnosti řízeného uvolňování léčiva a komfortnější způsoby podávání oproti konvenčním lékům. K nejpohodlnějším způsobům se řadí orální podání, které ovšem principiálně není vhodné pro podávání peptidů, proteinů a vakcín. Vzhledem k očekávanému nárůstu podílu takovýchto léčiv se farmaceutické společnosti snaží vyvíjet nové technologie, které by umožnily podávání i těchto léčiv orálně. Použití nových technologií snižuje obvykle výrobní náklady, zvyšuje pohodlí pacientů, zvyšuje účinnost léčiva a zároveň zavedení nové technologie rozšiřuje patentovou ochranu. Tyto výhody vedou ke zvýšení podílu na trhu a snížení výrobních nákladů pro farmaceutické společnosti. Celkově lze říct, že nanoléčiva mají potenciál transformovat lékové terapie a stát se jedním z nejvýznamnějších pokroků ve farmacii v příštím desetiletí. Známkou toho, že si to farmaceutické firmy uvědomují, je exponenciálně rostoucí množství patentů i léčivých přípravků v klinických studiích.

Orodisperzní tablety a filmy

Orální podání léčiva je zřejmě nejkomfortnější způsob podávání léku. Obtíže při polykání jsou častým problémem všech věkových skupin, proto vedle podávání léků ve formě tablet či roztoků, se v poslední době začínají masivně prosazovat alternativní typy pevných lékových forem jako orodisperzní tablety (ODT, orodispersible tablets) a filmy (ODF, orodispersible films). Tablety dispergovatelné v ústech se rozpadají v ústní dutině na snadno polykatelné zbytky, léčivé látky se však obvykle absorbují až v gastrointestinálním traktu (GIT). Filmy jsou velmi přilnavé a navrženy tak, aby během rozpouštění na jazyku či patře postupně uvolňovaly léčivo, které je absorbováno přes sliznici do krevního řečiště. Filmy jsou limitovány na léčiva s nízkým dávkováním, avšak umožňují velmi rychlé dosažení terapeutické koncentrace v krvi. Tyto formy jsou zvláště výhodné pro lidi, kteří mají potíže s příjmem obvyklých pevných lékových forem, včetně dětí, starších osob, pacientů s polykacími obtížemi, duševně nemocných a zdravotně postižených. Nová generace ODT technologií již není omezena dávkováním ani hořkostí API. Účinné maskování chuti a řízené uvolňování umožňují rozšíření této lékové formy. Tableta dispergovatelná v ústech se rychle (< 60 sekund) rozpadá a rozpouští ve slinách, bez nutnosti polykání s pitnou vodou. Od svého uvedení na trh v roce 1980 se ODT staly jedním z nejrychleji rostoucích segmentů orálních lékových forem a jejich produktové portfolio se rychle rozšiřuje. Jednou z motivací pro farmaceutické společnosti

je i fakt, že přeformulování léčiva vede k rozšíření patentové ochrany.

Rozvíjející se trhy

Rychlý růst v rozvíjejících se trzích je pro farmaceutický průmysl doslova majákem naděje. Očekává se, že indický trh s léky dosáhne do roku 2015 objemu 20 miliard dolarů a spotřeba Číny by mohla růst ještě rychleji. Nicméně tradiční přístup farmaceutických společností vývoje léků pro západní trhy a jejich následná expanze na východní trhy již příliš dlouho fungovat nebude. A to z mnoha důvodů. Zaprvé, je zde významný cenový tlak v těchto rozvíjejících se trzích, který mluví pro posílení úlohy značkových generik. Zadruhé, léky vyvinuté na Západě nejsou vždy relevantní v rozvíjejících se zemích. Například viry indukované rakoviny jsou vzácné v Evropě, ale v Číně velmi běžné, podobně rakoviny ústní dutiny jsou velmi rozšířené v mnoha asijských kulturách způsobené zvykem žvýkání rostlinných drog (např. v Indii rakovina v dutině ústní představuje až 40% všech rakovin, oproti pouhým 4% ve Velké Británii). Konečně, systémy zdravotního pojištění v mnoha z těchto trhů jsou zcela odlišné od těch v rozvinutém světě, resp. mnohde prakticky neexistují. Mnoho lidí je tedy nuceno si platit výdaje na zdravotní péči z vlastních kapes.

Stárnutí populace

S fenoménem stárnutí populace přichází zvýšená potřeba léčby nemocí se stárnutím souvisejících. Těmi nejskloňovanějšími jsou Alzheimerova a Parkinsonova choroba, stařecká cukrovka či potíže pohybového aparátu, srdce a oběhové soustavy. Se stárnutím populace je incidence těchto nemocí čím dál vyšší. Předpokládá se, že v příštích dekádách postihne Alzheimerova choroba více než polovinu populace, stejně tak je očekáván nárůst v četnosti Parkinsonovy choroby. Hlavní komplikací v jejich léčbě je hematoencefalická membrána, která na jednu stranu chrání mozek před toxickými látkami, zároveň však znemožňuje transport léčiva ke svému cíli. K překonání hematoencefalické membrány jsou vyvíjeny speciální nanočásticové systémy. Diabetes mellitus 2. typu, dříve označován jako stařecká cukrovka, je v důsledku našeho životního stylu takřka epidemicky rozšířen ve všech věkových kategoriích a ročně zabíjí stejné množství lidí jako například AIDS. Dlouhodobé přejídání a nedostatek pohybu totiž vede ke snížení počtu inzulinových receptorů na povrchu buněk. Se životním stylem souvisí také potíže pohybového aparátu, srdce a oběhové soustavy. Některé z potíží pohybového ústrojí u žen jsou ještě umocněny hormonálními změnami

v období přechodu. Potíže oběhové soustavy jako hypertenze, dříve chápány jako obtíže související se stárnutím, jsou čím dál častěji diagnostikovány u mladých lidí. Ačkoliv léků na hypertenzi je velké množství, žádné z nich vzhledem k vedlejším účinkům nejsou vhodné pro tuto skupinu pacientů. Dále je potřeba vzít v potaz, že vzhledem k projevu nemoci již v mládí a prodlužujícímu se věku dožití, jsou kladené na léčbu odlišné nároky, než tomu bylo dříve.

Estetická medicína

Značný potenciál pro farmaceutické společnosti leží v estetické medicíně, např. ve využití fotosenzitizérů původně určených pro fotodynamickou terapii nově pro léčbu nejen karcinomů a lézí, avšak také k léčbě kožních onemocnění. Se zvyšující se životní úrovní a prodlužující se délkou života se mění požadavky kladené na medicínu od prosté léčby nemocí ke zvyšování kvality života. Se stárnutím populace a s vyšší sluneční expozicí např. dramaticky roste incidence rakoviny kůže (basaliomů). Současně roste zájem o vynikající estetický výsledek léčby, což na rozdíl od chirurgického řešení umožňují některé fotosenzitizéry pro fotodynamickou terapii. Další známou indikací fotosenzitizérů je jejich využití při léčbě akné a dalších kožních chorob, což samo o sobě představuje značný komerční potenciál.

Personalizovaná medicína

Nový vývoj v oblasti genomiky a farmakogenomiky naznačuje, že éra personalizované medicíny může být budoucností farmaceutického odvětví. Každý člověk je jedinečný z pohledu genetické predispozice, a proto se také tolik liší jeho reakce na daný léčebný postup. Personalizovaná medicína a cílená terapie může výrazně zvýšit účinnost nových léků u specifických skupin pacientů. Léky, které by byly považovány za neúčinné v typických klinických studiích, mají nyní šanci ukázat vysokou míru úspěšnosti. Již dnes jsou určité skupiny léků předepisovány na základě genetických testů (např. určení vhodné dávky warfarinu) či na základě stanovení biomarkerů (karcinomy prsu a kolo- rektální karcinomy). Díky této proceduře lze vybrat nejvhodnější léčbu pro jednotlivé pacienty.

Diagnostika

V mnoha případech včasná diagnóza umožňuje snazší léčbu a zvyšuje šance na úplné uzdravení. Často jsou biomarkery dané choroby přítomny v krvi dlouho předtím, než se projeví samotné příznaky. Detekce biomarkerů je velmi obtížná vzhledem k jejich velmi nízkým koncen-

tracím, avšak úspěšná detekce obvykle přináší nejen včasné zahájení léčby a umožňuje volbu nejvhodnější léčby, ale také umožňuje sledování průběhu léčby opakovaným stanovením markerů. Nejtypičtějšími příklady jsou biomarkery rakoviny, které umožňují vedle detekce rakoviny v raném stadiu také určení druhu rakoviny a v neposlední řadě využít nanosystémů pro cílený transport cytostatik ke konkrétnímu typu nádorových buněk. Dalšími, často studovanými markery, jsou koncentrace neurotransmiterů v mozkomíšním moku, které odrážejí mnoho poruch nervové soustavy. Podobně lze najít markery mnoha dalších onemocnění. Vzhledem k výše popsanému, progresivní farmaceutické společnosti začínají do svého portfolia začleňovat vedle samotných léčiv i systémy pro diagnostiku nemocí.

Závěrem lze říci, že farmaceutický průmysl prochází obdobím významných změn a pouze hráči schopní včas se novým trendům přizpůsobit budou schopni tyto změny ustát. Zajímavým ukazatelem schopnosti firem inovovat je tzv. index čerstvosti (freshness index), který srovnává podíl z prodeje léčiv schválených v posledních pěti letech na celkových tržbách farmaceutických společností. Tato analýza ukazuje několik zajímavých trendů. Zaprvé, pro loňský rok je například průměrný index čerstvosti na úrovni okolo 10%, přičemž ovšem Novartis dosahuje téměř dvojnásobku. Druhým zajímavým zjištěním je, že podíl z prodeje léčiv schválených během posledních 12 let, což se blíží průměrné efektivní patentové ochraně léků, dosahuje necelých 50%. Tedy více než polovina příjmů plyne z léčiv po vypršení jejich patentové ochrany. To je docela nečekané, protože produkty spadající mimo patentovou ochranu by měly rychle zamířít k zapomnění. Ukazuje to na důležitost řízení životního cyklu léčiv. Nové léky rostou pomalu a obvykle jim trvá řadu let, než dosáhnou úspěchu. Trendy však ukazují odklon od malých molekul k biolécivům a sofistikované nanomedicíně. Důraz se pomalu přesouvá od pouhého léčení ke kvalitě života, od univerzálnosti k personalizované medicíně. Budoucnost velkých farmaceutických společností, přinejmenším v krátkodobém horizontu, bude záviset z velké části na jejich schopnost prodeje generik, v dlouhodobějším horizontu však bude záviset naopak na schopnosti inovovat.

Článek přijat redakcí: 4. 2. 2014

Článek přijat k publikaci: 10. 2. 2014

Ing. Jakub Rak

Ústav analytické chemie

Vysoká škola chemicko-technologická

Technická 5, 166 28 Praha 6

jakub.rak@vscht.cz