

Katowice, 12 marca 2020r.

Prof. dr hab. Adam Smoliński

Główny Instytut Górnictwa

Plac Gwarków 1, 40-166 Katowice

asmolinski@gig.eu

Recenzja rozprawy doktorskiej

mgr Aleksandry Bogocz

pt. „Ocena potencjału farmakoekonomicznego w procesie projektowania leku na próbie wybranych baz danych”

Podstawą opracowania niniejszej recenzji było pismo Dyrektora Instytutu Chemii Wydziału Nauk Ścisłych i Technicznych z dnia 31 stycznia 2020 roku. Promotorem rozprawy jest prof. dr hab. inż. Jarosław Polański.

Tematyka rozprawy doktorskiej i trafność jej wyboru

Praca poświęcona jest badaniom nad szeroko rozumianym procesem projektowania leków i wprowadzania ich na rynek. Poszukiwanie nowego leku i późniejsze wprowadzenie go na rynek jest procesem nie tylko długotrwałym ale i kosztownym. W czasie realizacji tego procesu konieczna jest optymalizacja zarówno właściwości fizyko-chemicznych i aktywności nowoprojektowanego leku, jak i jego potencjału farmakoekonomicznego. W literaturze

przedmiotu znanych jest kilka strategii opartych na modelach opisujących oddziaływanie lek-receptor oraz zachowanie leku na rynku. I właśnie analiza wybranych strategii oraz parametrów stosowanych w ewaluacji potencjału leku stanowi cel pracy. Badania przeprowadzone w ramach pracy doktorskiej obejmowały zebranie danych na temat dostępnych leków w oparciu o dostępne bazy danych oraz dokumentację Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA). W oparciu o zebrany materiał w swoich badaniach Doktorantka przeprowadziła kompleksową analizę zebranych danych molekularnych korzystając z dostępnych narzędzi chemoinformatycznych oraz metod programistycznych. Ważnym etapem w ocenie procesu projektowania leków, jak i ich wprowadzania na rynek jest analiza rynku. Badania w tym zakresie były prowadzone przez Doktorantkę we współpracy z dr Jackiem Bogoczem, przy czym zabrakło jasnego określenia co należy uznać za jednoznaczne osiągnięcie Doktorantki w zakresie tych prac. Efektem tego etapu badań było wprowadzenie nowego parametru - wieku leku - charakteryzującego jego innowacyjność. W dzisiejszym świecie istnieje dostęp do ogromnej ilości danych. Doktorantka pozyskując dane dotyczące projektowanych, badanych i zarejestrowanych leków stanęła przed problemem nie tylko ich zgromadzenia, ale i efektywnego wydobycia zawartych w nich informacji. Analiza dużych zestawów danych wymagała od Doktorantki zastosowania zaawansowanych metod statystycznych, zaprogramowania specjalnych skryptów umożliwiających zarządzanie dużymi zestawami danych oraz ich przetworzenia do postaci nadającej się do dalszej obróbki statystycznej.

Uważam, że zaproponowany temat i zakres pracy wpisuje się bez wątpienia w obszar ważnych i aktualnych problemów dotyczących projektowania leków. Podjęcie tematu należy uznać za w pełni uzasadnione.

2. Ogólna charakterystyka rozprawy

Rozprawa doktorska zawiera 127 stron, 37 Rysunków, 7 Tabel i 192 pozycje bibliograficzne, wśród których dominują artykuły naukowe w języku angielskim z ostatnich kilku lat. Ponadto do rozprawy załączono 4 publikacje o tematyce związanej z pracą doktorską, opublikowane w czasopismach Drug Discovery Today, Journal of Computer-Aided Molecular Design, Journal of Chemical Information and Modeling oraz Journal of Cheminformatics. We wszystkich tych artykułach Doktorantka jest drugim lub trzecim autorem. Nie przedstawiono udziału procentowego Doktorantki w powstaniu tych publikacji. Brak opisu wkładu merytorycznego Doktorantki w badania przedstawione w publikacjach uniemożliwia ocenę indywidualnego osiągnięcia Doktorantki w tym zakresie.

Rozprawę doktorską rozpoczyna krótki opis celu pracy oraz wstęp, w którym Pani mgr Bogocz w sposób syntetyczny przedstawia zakres pracy. Wstęp, nieujęty w spisie treści rozprawy, stanowi dobre wprowadzenie do części teoretycznej, która już została wyraźniej oddzielona w spisie treści od części dotyczącej badań własnych Doktorantki. Jako cel naukowy pracy określono analizę strategii oraz parametrów stosowanych w ewaluacji potencjału leku. We wstępie uzasadniono podjęcie tematu badawczego. Rozważania w części teoretycznej pracy Doktorantka zaczyna od syntetycznego spojrzenia na przebieg rewolucji przemysłowej w kontekście przemysłu farmaceutycznego. Trwająca obecnie czwarta rewolucja przemysłowa, związana w głównej mierze z szybszym przepływem informacji i stałym polepszaniem procesów produkcyjnych, powoduje rozkwit wielu branż, takich jak np. branża IT. W zakresie sektora farmaceutycznego obserwowany jest natomiast spadek produktywności, co skutkuje wprowadzaniem mniejszej ilości nowych leków na rynek. Z drugiej strony należy zauważyć, że w badania i rozwój w branży farmaceutycznej inwestowane są coraz to większe środki finansowe. Doktorantka we wstępie pisze, że „pomimo tego, że inwestycje w sektorze badań i rozwoju są ogromne, innowacyjność jest kwestionowana”. Co Doktorantka rozumie pod pojęciem „kwestionowania innowacyjności”? Badania w przemyśle nastawione są zawsze bądź to na zdobycie nowej wiedzy bądź to na ulepszenie już istniejących rozwiązań, a jedno i drugie prowadzi do zwiększenia innowacyjności danego rozwiązania/produktu/branży. Jest to pytanie kluczowe w świetle kolejnych podrozdziałów w części teoretycznej pracy. Omawiając Przemysł 4.0 w branży farmaceutycznej Doktorantka wskazuje na przyczyny „spadku produktywności” w przemyśle farmaceutycznym, zaczynając od szczegółowego omówienia prawa Eroom’a, zakładającego podwojenie kosztów związanych z wprowadzeniem nowych leków do obrotu. Wskazuje ponadto, że kolejnym wyzwaniem branży farmaceutycznej jest problem wygasających patentów oraz pojawiających się leków generycznych. W tekście rozprawy Doktorantka pisze, że w świetle najnowszych danych statystycznych efektywność sektora farmaceutycznego nie jest wystarczająco wysoka. Niestety na potwierdzenie tych słów przedstawiane są dane sprzed blisko dekady. W świetle dynamicznie zmieniającego się otoczenia społeczno-gospodarczego przedstawienie wielkości wydatków przeznaczonych na dział R&D w sektorze farmaceutycznym jedynie w latach 1995-2009 stawia uzasadnione pytanie o aktualność analizowanych danych. Jak sytuacja ta zmieniła w ostatniej dekadzie (patrz Rys.4)? Podobna wątpliwość nasuwa się w świetle przedstawionej na Rys.5 prognozowanej wartości sprzedaży innowacyjnych leków. Tu zakres danych kończy się na roku 2015. Prosiłbym o ustosunkowanie się do tych dwóch uwag podczas publicznej obrony pracy.

Na podstawie dogłębnej kwerendy literatury Doktorantka w podrozdziale poświęconym próbie wyjaśnienia kryzysu branży farmaceutycznej wskazuje, że prawdopodobną przyczyną tego stanu rzeczy jest wzrost złożoności struktur leków oraz zmiana dotychczasowych paradygmatów projektowania leków. W podrozdziale „Projektowanie leku – narodziny nowego leku” Doktorantka omawia fazy wprowadzania leku na rynek. Omawiając żmudny i kosztowny proces związany z projektowaniem leku Doktorantka szczegółowo opisuje metody komputerowe, stosowane praktycznie na każdym etapie projektowania leku i po raz kolejny podkreśla olbrzymi postęp i duże nakłady na R&D. Po raz kolejny wysokie koszty oraz rosnąca liczba leków generycznych wskazywana jest przez Doktorantkę jako główna przyczyna malejącej liczby nowych leków na rynku farmaceutycznym. Doktorantka szczegółowo omawia metody *in silico*, znajdujące zastosowanie w tak zwanym projektowaniu molekularnym, które w dużej mierze opiera się na konstruowaniu cząsteczek o określonym profilu aktywności. Właśnie te symulacje *in silico* są istotnymi strategiami wspomagającymi prognozowanie właściwości fizykochemicznych związków aktywnych, co przekłada się z dużym prawdopodobieństwem, na ocenę projektowanej molekule i ograniczenie kosztów jej syntezy w laboratorium. Efektem badań *in silico* jest zbiór modeli, które pozwalają określić najważniejsze właściwości i parametry cząsteczek aktywnych. Lek może oddziaływać na organizm człowieka za pomocą mechanizmu receptorowego lub mechanizmu niereceptorowego. W zależności od tego mechanizmu stosowane są różne techniki modelowania komputerowego. Doktorantka stwierdza, że „modelowanie molekularne pozwala z pewnym prawdopodobieństwem określić sposób łączenia się cząsteczki biologicznie aktywnej z receptorem”. Proszę o wyjaśnienie co Doktorantka rozumie pod pojęciem „pewnego prawdopodobieństwa”? Doktorantka w swojej pracy skupiła się na lekach dostępnych na rynku amerykańskim argumentując, poniekąd słusznie, że jest to największy rynek farmaceutyczny na świecie. Wartościowym byłoby jednak odniesienie się również do rynku europejskiego. Ostatni podrozdział części teoretycznej stanowi szczegółowe omówienie kluczowych właściwości leków. Doktorantka przedstawiła i omówiła w nim również cztery zasadnicze fazy wprowadzania leku na rynek. Zabrakło krótkiego, syntetycznego podsumowania części literaturowej, uzasadniającego cel prowadzenia podjętych badań i stanowiącego nawiązanie do kolejnej części rozprawy, przedstawiającej część badawczą.

Nie do końca właściwe moim zdaniem jest umieszczenie opisu metodyki badań na końcu rozprawy, po podsumowaniu. Rozdział zatytułowany „Metodyka badań” powinien stanowić pierwszy rozdział części „Badania własne”.

W badaniach własnych Doktorantka skupiła się na eksploracji chemo- i bioinformatycznych baz danych oraz dokumentacji Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA) w celu określenia trendów występujących w procesie projektowania leków. W szczególności chodziło o analizę wybranych właściwości fizykochemicznych i miar wydajności stosowanych w wieloparametrowej optymalizacji procesu projektowania leków. Osiągnięciem Doktorantki jest bez wątpienia zaprojektowanie odpowiednich skryptów softwareowych, umożliwiających szybsze przeszukiwanie dużych zestawów danych. We wprowadzeniu do części związanej z badaniami własnymi Doktoranta pisze, że parametry charakterystyczne dla danego związku chemicznego posłużyły do modelowania zależności między strukturą (która opisują deskryptory) a właściwościami (mieralne wartości opisujące efekty fizykochemiczne, efekty związane z aktywnością biologiczną oraz efekty związane z rynkiem leków). Doktorantka mówi o trzech właściwościach jednak w pracy postanawia skupić się jedynie na modelowaniu dwóch typów efektów: biologicznych i ekonomicznych. Dlaczego efekt fizykochemiczny nie został włączony do tych analiz? Co Doktorantka rozumie pod sformułowaniem „badanie problemów analizowania dwóch typów w/w efektów: efektów biologicznych i ekonomicznych”? W podrozdziale 2.1 w Tabeli 1 przedstawiono listę dziesięciu najlepiej sprzedających się leków w latach 2003-2013. W komentarzu do Tabeli czytamy, że najlepiej sprzedającymi się lekami są leki wyprodukowane ponad 20 lat temu. Na tej podstawie Kandydatka stwierdza, że brak nowych leków w tym zestawieniu można traktować jako potwierdzenie teorii o kryzysie w przemyśle farmaceutycznym. Jest to moim zdaniem stwierdzenie nieuzasadnione. Po pierwsze, podobnie jak w innych branżach, motorem do poszukiwania nowych rozwiązań jest często wskazanie wad lub niedoskonałości rozwiązań istniejących. W przypadku leku mogą nimi być na przykład skutki uboczne. Takiej analizy zabrakło w pracy. Ponadto Doktorantka opiera swoje stwierdzenie na danych do roku 2013, a więc sprzed 6 lat. Właściwym byłaby aktualizacja tych danych.

W podrozdziale 2.2.3 Doktorantka analizuje lipofilowe miary wydajności ligandu. Proszę o krótkie wyjaśnienie dlaczego leki, które mają większą masę cząsteczkową i wyższe wartości logP obarczone są większym ryzykiem niepowodzenia na etapie badań klinicznych?

W podrozdziale 2.3 przedstawiono modelowanie efektów ekonomicznych związanych z rynkiem leków. Doktorantka podejmuje próbę znalezienia zależności między sukcesem rynkowym leku a jego strukturą chemiczną. Wyniki tych badań przedstawiono w publikacji Polańskiego i in. (2016) w *Journal of Computer-Aided Molecular Design* (Załącznik 2 do rozprawy doktorskiej), w której wykazano, że leki o niższej kompleksowości i prostszych

motywach molekularnych lepiej sprzedają się na rynku. W badaniach przyjęto założenie, że leki znajdujące się na liście Top100 to modele idealnych leków. Czy istnieją wyjątki of tej reguły? Jaki był wkład własny merytoryczny Doktorantki w realizację prac badawczych przedstawionych w wyżej wymienionej publikacji?

W podrozdziale 2.3.1 Doktorantka wprowadza wiek leku jako miarę jego innowacyjności. Jednocześnie punktem odniesienia jest cały czas lista Top100 jako tak zwany wskaźnik prestiżu. Czy wyznacznikiem prestiżu leku powinien być tylko fakt, że lek ten znajduje się na liście najlepiej sprzedających się leków na rynku amerykańskim? Doktorantka stwierdza, że leki znajdujące się na tej liście starzeją się: 50,4% farmaceutyków zatwierdzono przed 2000 rokiem, a średni wiek leku wynosi 10,2 lat. Jest to również przedmiotem analizy artykułu współautorstwa Doktorantki (Załącznik 1 do rozprawy doktorskiej). Doktorantka konkluduje ten etap rozważań stwierdzeniem, że branża farmaceutyczna nie oferuje wystarczającej ilości innowacyjnych leków, które mogłyby wyprzeć leki starszej generacji. Czy aby na pewno jest to brak innowacyjności? Kilka stron dalej (s. 82) Kandydatka stwierdza, że „zakładając, że lista bestsellerów jest pewnym modelem idealnych leków można założyć, że również jest zbiorem optymalnych właściwości fizykochemicznych”. Część dotyczącą badań własnych kończy syntetyczne podsumowanie.

Czytając rozprawę doktorską zauważono pewne niedociągnięcia o charakterze redakcyjnym. Wybrane z nich przedstawiono poniżej:

- ✓ Jakość niektórych z zamieszczonych rysunków powinna zostać poprawiona, a angielskie podpisy powinny zostać przetłumaczone na język polski (np. Rys. 9; 10, 16, 21, 23, itd);
- ✓ Na str. 56 jest „Lipofilowość”, powinno być „Lipofilowość”;
- ✓ Na str. 57 skrót MW powinien zostać zdefiniowany jako masa cząsteczkowa;
- ✓ Na str. 58 i 61 błędne źródło odwołania;
- ✓ Występują w tekście błędnie stosowane spacje, np. na str. 59: jest „(...) wchłania się gorzej .”, powinno być „wchłania się gorzej.”
- ✓ W Tabeli 1 jest: „Lista 10 najlepiej sprzedających się w latach 2003-2013”, powinno być: „Lista 10 najlepiej sprzedających się leków w latach 2003-2013”

Wniosek końcowy

Stwierdzam, że przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska magister Aleksandry Bogocz spełnia wymagania Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65. Poz. 595 z późniejszymi zmianami). Zwracam się do Rady Instytutu Chemii z wnioskiem o dopuszczenie mgr Aleksandry Bogocz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

