



Fot. © iStockphoto.com

## Najbardziej obiecujące leki to...

A amerykańska agencja *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) w 2017 r. zatwierdziła 46 nowych leków. To znaczny wzrost w porównaniu z 22 nowymi lekami zatwierdzonymi w 2016 r. Ten pozytywny trend oznacza, że w 2018 r. nadal będziemy świadkami powstawania wielu nowych leków. Z którymi z nich pacjenci mogą wiązać nadzieje? Przedstawiamy opinie ekspertów.

Krystian Lurka

Nazwa produktu	Producent	Substancja aktywna	Choroby	Przewidywane przychody (w mln USD)	Przewidywany rok	Zatwierdzenie przez FDA
1 Dupixent	Sanofi and Regeneron	dupiksent	dermatologiczne	4000	2022	marzec 2017
2 Ocrevus	Roche/Genentech	okrelizumab	immunologiczne, mięśniowo-szkieletowe	4000	2022	marzec 2017
3 Imfinzi	AstraZeneca	durwalumab	onkologiczne, urologiczne	4000	2023	marzec 2017
4 Ozempic	Novo Nordisk	semaglutyd	endokrynologiczne, medycyna rodzinna	3170	2023	marzec 2017
5 Zejula	Tesaro	niraparib	onkologiczne, otyłość, ginekologiczne (choroby kobiece)	2022	1642	marzec 2017
6 Verzenio	Eli Lilly	abemaciclib	onkologiczne, otyłość, ginekologiczne (choroby kobiece)	1300	2021	wrzesień 2017
7 Hemibra	Roche/Genentech	emicizumab	hematologiczne	1600	2022	listopad 2017
8 Tremfya	Janssen Biotech	guselkumab	dermatologiczne, immunologiczne	1600	2022	lipiec 2017
9 Kisqali	Novartis	rybocyklib	onkologiczne, otyłość, ginekologiczne (choroby kobiece)	1500	2022	marzec 2017
10 Nerlynx	Puma Biotech	neratynib	onkologiczne	1363	2022	lipiec 2017
11 Ingrezza	Neurocrine Biosciences	walbenazyna	neurologiczne	1300	2022	kwiecień 2017
12 Austedo	Teva Pharmaceuticals	deutetrabenazyna	neurologiczne	1300	2022	kwiecień 2017
13 Mavyret	AbbVie	glekaprewir i pibrentaswir	infekcje i choroby infekcyjne, hepatologiczne (wątroba, trzustka, pęcherzyk żółciowy)	1300	2022	sierpień 2017
14 Bavencio	Merck Serono and Pfizer	awelumab	onkologiczne, dermatologiczne	1300	2021	marzec 2017
15 Vosevi	Gilead	sofosbuwir, welpataswir i woksylaprewir	immunologiczne, hepatologiczne (wątroba, trzustka, pęcherzyk żółciowy)	1140	2022	lipiec 2017
16 Shingrix	Glaxo Smith Kline	rekombinowana szczepionka przeciw półpaścowi z adiuwantem	infekcje i choroby infekcyjne	1120	2022	październik 2017
17 Alunbrig	Ariad Pharmaceuticals	brigatynib	onkologiczne	1000	2023	kwiecień 2017
18 Bevyxxa	Portola Pharmaceuticals	betriksaban	sercowo-naczyniowe	1000	2023	czerwiec 2017
19 Siliq	Valeant Pharmaceuticals	brodalumab	dermatologiczne	1000	2023	luty 2017
20 Kymriah	Novartis	tisagenlecleucel	onkologiczne, hematologiczne	1000	2022	sierpień 2017
21 Yescarta	Kite Pharmaceuticals	ciloleucel akcykabtagnu	onkologiczne	917	2021	październik 2017
22 Calquence	AstraZeneca	akcykabtagnu	onkologiczne, hematologiczne	900	2022	listopad 2017
23 Actemra	Genentech	tocilizumab	farmakologia/toksykologia	794,4	2023	wrzesień 2017
24 Kevzara	Sanofi	sarilumab	mięśniowo-szkieletowe, reumatologiczne	736	2022	maj 2017
25 Zilretta	Flexion Therapeutics	acetonid triamcynolonu o przedłużonym uwalnianiu, zawieszina do wstrzykiwań	mięśniowo-szkieletowe	700	2022	październik 2017
26 Idhifa	Celgene	enasidenib	onkologiczne, hematologiczne	585	2022	sierpień 2017
27 Tymlos	Radius Health	abaloparatyd	mięśniowo-szkieletowe	467	2022	kwiecień 2017
28 Besponsa	Pfizer	inotuzumab ozogamycyny	onkologiczne, hematologiczne	347	2022	sierpień 2017
29 Vabomere	The Medicines Company	meropenem i waborbaktam	infekcje i choroby infekcyjne, urologiczne	315	2022	sierpień 2017
30 Aliqopa	Bayer	kopalisib	hematologiczne, onkologiczne	280	2021	wrzesień 2017
31 Vyxcos	Jazz Pharma	daunorubicyna i cytarabina	onkologiczne, hematologiczne	111	2022	sierpień 2017

Ranking został opublikowany przez IgeaHub.



Fot. Wojciech Orlowski/AG

## dr n. farm. Leszek Borkowski były prezes Urzędu Rejestracji, współautor sukcesu harmonizacji leków

Moim zdaniem potoczna zła ocena leku bywa czasem pochopna i niesprawiedliwa, a nadmierny entuzjazm w stosunku do nowości rynkowych nie zawsze jest uzasadniony uzyskiwanymi efektami terapeutycznymi u pacjentów z chorobami współistniejącymi z tzw. naszą, aktualnie leczoną.

Staram się głosić umiarkowany pogląd, że nie ma złych czy dobrych produktów leczniczych. Uzyskiwane rezultaty są pochodną m.in. właściwego doboru leku dla pacjenta, stopnia zaawansowania choroby, uprzednio stosowanych leków, anomalii enzymatycznych, działań niepożądanych, doboru dawki i postaci leku oraz mechanizmu działania substancji aktywnej.

Proszony o wskazanie supergwiazdy wśród leków zawsze odpowiadam, że jest to trudne, ponieważ trzeba zawsze dokonywać stosownej analizy w różnych kategoriach. Inna jest ocena leków stosowanych przewlekle w leczeniu paliatywnym, a inna leków podawanych *ad hoc* na szpitalnym oddziale ratunkowym w sytuacji bezpośredniego zagrożenia życia. Inaczej postrzegamy działania niepożądane w leczeniu choroby nowotworowej, a inaczej w leczeniu przeziębienia lekami o statusie OTC. Antybiotyki są wspaniałe, ale pod warunkiem właściwego doboru do wrażliwego patogenu.

Poproszono mnie o komentarz farmakologiczny dotyczący grupy produktów leczniczych.

Pobieżna analiza dostępnych mi informacji naukowych doprowadziła do wybrania kilku wytypowanych do rankingu „najładniejszej, najzgrabniejszej i najmądrzejszej” cząsteczki aktywnej.

W dziesiątce znalazły się, w porządku alfabetycznym nazw międzynarodowych:

- 1) awelumab – rak przerzutowy z komórek Merkla,
- 2) dupilumab – ciężkie atopowe zapalenie skóry,
- 3) emicizumab – profilaktyka epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią,
- 4) glekaprewir/pibrentaswir – wirusowe zapalenie wątroby typu C,
- 5) guselkumab – łuszczyca plackowata,
- 6) inotuzumab ozogamycyny – ostra białaczka limfoblastyczna,
- 7) niraparybu tozylan – słabo zróżnicowany rak jajnika,
- 8) okrelizumab – stwardnienie rozsiane,
- 9) rybocyklibu bursztynian – rak piersi,
- 10) sofosbuwir/welpotaswir/woksylaprewir – wirusowe zapalenie wątroby typu C.

Jak widać, jest to niejednorodny zbiór – poza pozycjami 4 i 10.

Pełniejsza analiza wskazań i mechanizmów działania, zamieszczona poniżej, pozwala żywić uzasadnioną nadzieję, że cała dziesiątka znajdzie się wśród dostępnych narzędzi terapeutycznych lekarzy i farmaceutów.

### Awelumab

Awelumab jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (*Merkel cell carcinoma* – MCC). Jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-L1). Wiąże się z PD-L1 i blokuje interakcję między PD-L1 a receptorem programowanej śmierci typu 1 (PD-1) i receptorami B7.1. Prowadzi to do zniesienia działania hamującego PD-L1 na cytotoksyczne limfocyty T CD8+, powodując przywrócenie odpowiedzi przeciwnowotworowej limfocytów T. Wykazano również, że awelumab pobudza lizę pierwotnych komórek guza z udziałem komórek NK (*natural killer*) w mechanizmie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* – ADCC).

### Dupilumab

Dupilumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi alfa interleukiny 4 (IL-4), hamującym przekazywanie sygnałów za pośrednictwem IL-4/IL-13, wytwarzanym



Fot. © iStockphoto.com



Fot. © iStockphoto.com

w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) metodą rekombinacji DNA. Dupilumab jest wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego. W badaniach klinicznych leczenie dupilumabem wiązało się ze zmniejszeniem w stosunku do stanu wyjściowego stężenia biomarkerów odporności typu 2, takich jak chemokina regulowana przez grasicę, oraz zmniejszeniem aktywności dehydrogenazy mleczanowej.

### Emicizumab

Emicizumab jest wskazany w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A i z inhibitorami czynnika VIII. Może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych. Emicizumab stanowi łącznik pomiędzy aktywowanym czynnikiem IX a czynnikiem X w celu odtworzenia czynności brakującego aktywowanego czynnika VIII, który jest niezbędny do skutecznej hemostazy. Emicizumab nie ma strukturalnego związku ani zgodności sekwencji z czynnikiem VIII i jako taki nie wywołuje ani nie nasila powstawania bezpośrednich inhibitorów czynnika VIII.

### Glekaprewir/pibrentaswir

Glekaprewir/pibrentaswir jest wskazany w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C. Jest to lek złożony o ustalonej dawce, zawierający dwie pangentypowe substancje działające bezpośrednio na wirusa: glekaprewir (inhibitor proteazy NS3/4A) i pibrentaswir (inhibitor NS5A), skierowane przeciw HCV na wielu etapach cyklu replikacyjnego wirusa.

### Guselkumab

Guselkumab jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia ogólnego. Guselkumab IgG1 $\lambda$  jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), wytworzonym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA, które selektywnie wiąże się z IL-23, z wysoką swoistością i powinowactwem. Interleukina 23 jest cytokiną regulacyjną wpływającą na różnicowanie, rozprzestrzenianie i przeżycie podgrup limfocytów T (np. Th17 i Tc17) i komórek odpowiedzi nieswoistej, które są źródłem cytokin efektorowych, w tym IL-17A, IL-17F i IL-22, będących mediatorami reakcji zapalnej. U ludzi selektywne blokowanie IL-23 prowadziło do normalizacji wytwarzania tych cytokin.

### Inotuzumab ozogamycyny

Inotuzumab ozogamycyny jest koniugatem przeciwciała–lek (ADC) składającym się z rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego IgG4 $\kappa$  skierowanego przeciwko antygenowi CD22 (wytworzonego w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji DNA), które jest kowalencyjnie związane z dimetylohydrazidem N-acetylo-gamma-kalicheamicyny (CalichDMH). Jest wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (*acute lymphoblastic leukaemia* – ALL) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22. W przypadku dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z chromosomem Philadelphia (Ph+) powinno wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej (*tyrosine kinase inhibitor* – TKI). Ozogamycyna jest małą cząsteczką N-acetylo-gamma-kalicheamicyny, która jest produktem cytotoksycznym. N-acetylo-gamma-kalicheamicyna jest kowalencyjnie przyłączona do przeciwciała za pomocą łącznika rozszczepialnego przez kwas. Aktywacja dimetylohydrazidu N-acetylo-gamma-kalicheamicyny wywołuje pęknięcia dwuniciowego DNA, a następnie zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę komórki nowotworowej.

### Niraparybu tozylan

Tozylan niraparybu jest przeznaczony do stosowania w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, słabo (nisko) zróżnicowanym surowiczym nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny. Niraparyb jest inhibitorem enzymów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) – PARP 1 i PARP 2, które odgrywają istotną rolę w procesach naprawy DNA. W badaniach *in vitro* wykazano, że cytotok-

syczne działanie niraparybu może zachodzić w mechanizmie hamowania aktywności enzymatycznej PARP i promocji tworzenia kompleksów DNA prowadzącym do uszkodzeń DNA, apoptozy i śmierci komórek.

### Okrelizumab

Okrelizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego w technologii rekombinacji DNA. Jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego lub z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. Okrelizumab jest skierowany selektywnie przeciwko limfocytom B z ekspresją antygenu CD20 znajdującym się na limfocytach pre-B, dojrzałych limfocytach B i limfocytach B pamięci, który nie podlega ekspresji na limfoidalnych komórkach macierzystych i komórkach plazmatycznych.

### Rybocyklibu bursztynian

Bursztynian rybocyklibu stosuje się w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (*hormone receptor positive* – HR), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (*human epidermal growth factor receptor 2* – HER2) jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu.

Rybocyklib jest selektywnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (*cyclin-dependent kinase* – CDK) 4 i 6. Wymienione kinazy są aktywowane po związaniu z D-cyklinami i odgrywają kluczową rolę w szlakach sygnałowych prowadzących do progresji cyklu komórkowego i proliferacji komórek. Kompleks D-cyklina–CDK4/6 reguluje postęp cyklu komórkowego poprzez fosforylację białka retinoblastomy (*retinoblastoma protein* – pRb).

W warunkach *in vitro* rybocyklib zmniejszał fosforylację białka pRb, co powodowało zatrzymanie fazy G1 cyklu komórkowego i zmniejszenie proliferacji linii komórkowych raka piersi. W warunkach *in vivo* monoterapia rybocyklibem prowadziła do regresji guza, co korelowało z zahamowaniem fosforylacji białka pRb.

### Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir

Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych. Sofosbuwir jest pangenotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA-zależnej polimerazy RNA, która jest konieczna do replikacji wirusa. Sofosbuwir to prolek nukleotydowy, który ulega metabolizmowi wewnątrzkomórkowemu do farmakologicznie czynnego trifosforanu analogu urydyny 20 (GS-461203), który może zostać przyłączony przez polimerazę NS5B do RNA HCV i działa jako terminator



Fot. © iStockphoto.com

„Opisywane działania niepożądane 10 analizowanych leków wymagają co najmniej kolejnego 5-letniego okresu obserwacji w celu właściwego odniesienia się do ewentualnych zalet i porażek zarządzania ryzykiem terapii”

łańcucha. W testach biochemicznych GS-461203 hamował aktywność polimerazy rekombinowanej NS5B z HCV genotypów 1b, 2a, 3a i 4a. GS-461203, nie jest inhibitorem ludzkich polimeraz DNA i RNA ani inhibitorem mitochondrialnej polimerazy RNA. Welpataswir to pangenotypowy inhibitor HCV skierowany przeciwko białku NS5A HCV, które jest konieczne do replikacji wirusa. Woksylaprewir jest pangenotypowym inhibitorem proteazy NS3/4A HCV, działa jako niekovalentny, odwracalny inhibitor proteazy NS3/4A.

Opisywane działania niepożądane 10 analizowanych leków wymagają co najmniej kolejnego 5-letniego okresu obserwacji w celu właściwego odniesienia się do ewentualnych zalet i porażek zarządzania ryzykiem terapii.

Zdaję sobie sprawę, że moja opinia może Państwa rozczarować, ale z nagradzaniem leków jest jak z konkursami piękności – każdy ma innego faworyta, a życie i tak weryfikuje nasze wybory i wyobrażenia.

Wszystkie analizowane produkty lecznicze są intensywnie i ciągle monitorowane. ■



Fot. Wojciech Olkuszniak/AG

## Bogdan Falkiewicz

dyrektor działu konsultingu PEX PharmaSequence

W ostatnich latach zarejestrowano w Europie wiele nowych substancji leczniczych, które mają duży potencjał w terapii trudnych do leczenia lub nieuleczalnych schorzeń. Większość produktów onkologicznych z przedstawionej listy zwiększa szanse na wydłużenie życia pacjentów z różnymi typami nowotworów. Są to leki stosowane w immunoterapii raka płuca i raka pęcherza moczowego, raka jajnika oraz raka piersi. Ich realna dostępność w Polsce jest w całości uzależniona od wyników i tempa negocjacji producentów z Ministerstwem Zdrowia. Budżet NFZ jest nadal w złożonej sytuacji, zapewne nie będzie łatwo wygospodarować dodatkowe środki na refundację tych leków.

Na liście znajduje się dupilumab – produkt stosowany w dermatologii w terapii atypowego zapalenia skóry. Nowe terapie są bardzo oczekiwane w tym schorzeniu. Niestety, w Polsce leki dermatologiczne nie są hojnie finansowane przez publicznego płatnika i przy braku zmian w tym zakresie potencjał jego sprzeda-

ży będzie zapewne niższy niż w pozostałych krajach OECD. Podobnie jest w przypadku gulekumabu, zalecanego w łuszczycy plackowatej o umiarkowanym i ciężkim przebiegu. Ta terapia też może nie mieć priorytetu w refundacji, mimo że potrzeby i oczekiwania pacjentów są bardzo duże. Kolejną ważną nowością jest okrelizumab – lek stosowany w leczeniu rzutowych postaci stwardnienia rozsianego i pierwotnie postępującej postaci tej choroby. Jest to pierwszy i dotąd jedyny zatwierdzony lek modyfikujący przebieg choroby u osób z wczesną, pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, a także potencjalnie ważny produkt do leczenia postaci rzutowych. W terapii stwardnienia rozsianego zaszły w ostatnich latach duże pozytywne zmiany. Jeśli producent osiągnie szybkie porozumienie z Ministerstwem Zdrowia co do warunków refundacji, wielu pacjentów uzyska dostęp do ważnej nowości terapeutycznej.

Z leków, których na pewno brakuje na liście, chciałbym zwrócić uwagę na Biktarvy (kombinacja biktęgrawiru, emtrycytabiny i tenofowiru) do stosowania w leczeniu zakażenia HIV/AIDS, w postaci jednej tabletki dziennie. Terapia lekami złożonymi zwiększa przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów, co może zmniejszać dynamikę wzrostu liczby zakażeń HIV – niedoceniany problem zdrowia publicznego. Brakuje także apalutamidu i enzalutamidu – do leczenia chorych na nierozsianego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Ze względu na naturę nowotworu i zmiany demograficzne w Polsce oba te leki powinny mieć w naszym kraju szerokie zastosowanie, jednak historia poprzedniej generacji skutecznych preparatów na raka prostaty wskazuje, że ze względu na ograniczenia budżetowe ich wejście na listy refundacyjne może być silnie opóźnione i ograniczone do małej grupy pacjentów.

Ciekawymi lekami są także ewolukumab i alirokumab z grupy inhibitorów PCSK9 – preparatów do skutecznego leczenia hipercholesterolemii, przede wszystkim rodzinnej i w przypadkach przeciwwskazań do stosowania statyn lub ich nietolerancji. W Polsce zarówno ogromna populacja chorych, jak i stosunkowo niska skuteczność ich leczenia (osiąganie poziomu stanowiącego cel terapeutyczny) powinny pozwolić na rozwój tych leków, jednak znów wysoki koszt terapii jest trudny do zaakceptowania przez płatnika. ■



Fot. © iStockphoto.com

„Budżet NFZ jest nadal w złożonej sytuacji, zapewne nie będzie łatwo wygospodarować dodatkowe środki na refundację leków”