

Leki biologiczne

w praktyce dermatologicznej

Biological drugs in dermatological practice

AUTOR

lek. Ewelina Mazur^{1,2}, prof. dr hab. n. med. Adam Reich¹

¹ Zakład i Klinika Dermatologii, Instytut Nauk Medycznych, Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski

² Szkoła Doktorska, Uniwersytet Rzeszowski

STRESZCZENIE

Leki biologiczne to substancje wytwarzane z żywego organizmu lub jego produktów, które dzięki zdolności blokady wybranych receptorów czy neutralizacji cytokin stały się podstawą terapii wielu przewlekłych chorób zapalnych. Wykazują one wysoką efektywność leczenia przy stosunkowo nielicznych działaniach niepożądanych. Z kolei leki biopodobne (biosimilary) są związkami wykazującymi strukturalne i funkcjonalne podobieństwa z porównywalnymi właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi do związków wyjściowych. Aktualnie dla dermatologów w Polsce jest dostępnych siedem programów lekowych do leczenia: łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów, atopowego zapalenia skóry, przewlekłej pokrzywki spontanicznej, skórnych chłoniaków T-komórkowych, raka podstawnokomórkowego oraz raka kolczystokomórkowego. Ponadto pacjenci niespełniający kryteriów kwalifikacji do leczenia w ramach programów lekowych lub z jednostkami chorobowymi, w przypadku których obecnie nie ma dostępnych takich programów, mogą skorzystać z udziału w badaniach klinicznych, mogą być u nich stosowane leki biologiczne w ramach ratunkowego dostępu do terapii leczniczych lub też dostęp do takiego leczenia może być możliwy w programach lekowych realizowanych przez inne specjalności (np. w przypadku schorzeń autozapalnych).

ABSTRACT

Biological drugs are substances produced from a living organism or its products, which, due to their ability to block selected receptors or neutralize cytokines, have become the mainstay of therapy for many chronic inflammatory diseases. They show high treatment efficacy with relatively few side effects. Biosimilars, on the other hand, are compounds that show structural and functional similarities with comparable pharmacokinetic and pharmacodynamic properties to the original compounds. There are currently seven biologic drug programs available to dermatologists in Poland – for the treatment of plaque psoriasis, psoriatic arthritis, atopic dermatitis, chronic spontaneous urticaria, cutaneous T-cell lymphomas, basal cell carcinoma, and squamous cell carcinoma. Patients who do not meet the eligibility criteria for treatment under such programs, or with disease entities not included in the above list, can benefit from participation in clinical trials or they may be treated with biologics as part of emergency access to drug therapies, or may have access to treatments in programs available for other specialties.

SŁOWA KLUCZOWE:

- leki biologiczne,
- leki biopodobne,
- programy lekowe,
- badania kliniczne

KEYWORDS:

- biological drugs,
- biosimilar drugs,
- drug programs,
- clinical trials

Leki biologiczne to substancje wytwarzane z żywego organizmu lub jego produktów. Obejmują one: geny, białka (np. przeciwciała, receptory, enzymy, inhibitory), białka rekombinowane i białka fuzyjne [1]. Od czasu wprowadzenia na rynek pierwszego leku biologicznego zdolność blokady wybranych receptorów czy neutralizacja cytokin stały się podstawą terapii wielu przewlekłych chorób zapalnych.

Leki biologiczne znalazły zastosowanie w wielu specjalnościach w celach diagnostycznych i terapeutycznych, podlegają też ciągłemu rozwojowi i doskonaleniu. Ich nazewnictwo jest oparte na klasyfikacji Narodowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO), która pozwala wyciągnąć wnioski dotyczące klasy substancji, pochodzenia i celu farmakologicznego (tab. 1) [2]. Z kolei w związku z wygasaniem patentów na wiele substancji oryginalnych bardzo dynamicznie

TAB. 1. WYBRANE PRZYKŁADY GRUP BIOLOGICZNYCH Z PRZYPISANYM IM PRZYROSTKIEM

Budowa/funkcja	Przyrostek
Czynniki stymulujące kolonie	-STYM
Enzymy	-AZA
Oligonukleotydy antysensowne	-RSEN
Przeciwciała monoklonalne	-MAB
Terapie genowe	-GEN lub -VEC/REPVEC
Terapie komórkowe	-CEL

rozвивa się rynek leków biopodobnych (biosimilarów), które muszą wykazać strukturalne i funkcjonalne podobieństwa z właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi związków wyjściowych, ocenianych przy użyciu czułych wskaźników, np. poziomów cytokin [3].

TAB. 2. LISTA LEKÓW BIOLOGICZNYCH DOSTĘPNYCH W POLSCE DLA DERMATOLOGÓW W RAMACH PROGRAMÓW LEKOWYCH

Jednostka chorobowa/ numer programu lekowego	Nazwa leku	Grupa leku
Łuszczyca plackowata/ B47	Adalimumab	Inhibitor TNF α
	Bimekizumab	Inhibitor IL-17A/F/AF
	Certolizumab pegol	Inhibitor TNF α
	Etanercept	Inhibitor TNF α
	Infliksymab	Inhibitor TNF α
	Iksekizumab	Inhibitor IL-17, Inhibitor IL-17A
	Sekukinumab	Inhibitor IL-17, Inhibitor IL-17A
	Ustekinumab	Inhibitor IL-12/23
	Guselkumab	Inhibitor IL-23
	Ryzankizumab	Inhibitor IL-23
	Tyldrakizumab	Inhibitor IL-23
Łuszczykowe zapalenie stawów/ B35	Adalimumab	Inhibitor TNF α
	Certolizumab pegol	Inhibitor TNF α
	Etanercept	Inhibitor TNF α
	Golimumab	Inhibitor TNF α
	Infliksymab	Inhibitor TNF α
	Iksekizumab	Inhibitor IL-17
	Sekukinumab	Inhibitor IL-17
Przewlekła pokrzywka spontaniczna/ B107	Omalizumab	Inhibitor IgE Fc
Atopowe zapalenie skóry/ B124	Dupilumab	Inhibitor IL-4/13
Chłoniaki skórne T-komórkowe/ B66	Brentuksymab vedotin	Inhibitor antygenu CD30
Rak kolczystokomórkowy/ rak podstawnokomórkowy/ B125	Cemiplimab	Inhibitor PD-1
Pęcherzyca zwykła*	Rytuksymab	Inhibitor antygenu CD20

TNF α – czynnik martwicy nowotworów, IL – interleukina, IgE Fc – region Fc immunoglobuliny E, SMO – białko SMO,

PD-1 – receptor programowanej śmierci 1

* Rytuksymab w leczeniu pęcherzyca zwykłej dostępny w standardzie leczenia.

TAB. 3. DAWKOWANIE POSZCZEGÓLNYCH LEKÓW BIOLOGICZNYCH DOSTĘPNYCH DLA OSÓB DOROSŁYCH W RAMACH PROGRAMÓW LEKOWYCH WRAZ Z ICH OKRESAMI PÓŁTRWANIA

Nazwa leku	Dawkowanie	Czas półtrwania
Adalimumab	80 mg w tygodniu 0, 40 mg w pierwszym tygodniu, następnie 40 mg co dwa tygodnie	14 dni
Bimekizumab	320 mg w tygodniu 0, czwartym, ósmym, dwunastym i szesnastym, następnie co osiem tygodni	23 dni
Brentuksymab vedotin	1,8 mg/kg m.c. co trzy tygodnie	4–6 dni
Cemiplimab	350 mg co trzy tygodnie	22 dni
Certolizumab	400 mg w tygodniu 0, drugim i czwartym, następnie 200 mg co dwa tygodnie	14 dni
Dupilumab	600 mg w tygodniu 0, następnie 300 mg co dwa tygodnie	ok. 12–20 dni
Etanercept	25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu	2–3 dni
Golimumab	50 mg co cztery tygodnie	12 dni
Guselkumab	100 mg w tygodniu 0 i czwartym, następnie co osiem tygodni	15–18 dni
Infliksymab	5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, drugim i szóstym, następnie co osiem tygodni	8–9 dni
Iksekizumab	160 mg w tygodniu 0, następnie 80 mg w tygodniu drugim, czwartym, szóstym, ósmym, dziesiątym i dwunastym, następnie co cztery tygodnie	13 dni
Omalizumab	300 mg co cztery tygodnie	24 dni
Rytuksymab	1000 mg w tygodniu 0 i drugim, następnie 500 mg w dwunastym i osiemnastym miesiącu	23 dni
Ryzankizumab	150 mg w tygodniu 0 i czwartym, następnie co dwanaście tygodni	28–29 dni
Sekukinumab	300 mg w tygodniu 0, pierwszym, drugim, trzecim i czwartym, następnie 300 mg co cztery tygodnie	27 dni
Tydrakizumab	100 mg w tygodniu 0 i czwartym, następnie co dwanaście tygodni	23 dni
Ustekinumab	45 mg w tygodniu 0 i czwartym, następnie co dwanaście tygodni (u osób > 100 kg stosuje się dawkę 90 mg)	21 dni

Dermatologiczne leki biologiczne dostępne w Polsce w ramach programów lekowych

Wszystkie leki biologiczne aktualnie dostępne w ramach programów lekowych dla dermatologów wraz z ich budową i funkcją zostały podsumowane w tabeli 2. W tabeli 3. zamieszczono dawkowanie poszczególnych leków wraz z ich okresem półtrwania.

Aby zostać włączonym do leczenia w ramach wyżej wymienionych programów lekowych, pacjent musi spełnić odpowiednie kryteria kwalifikacyjne. Są one umieszczone dla każdej jednostki chorobowej na stronie Ministerstwa Zdrowia [4].

Należy pamiętać, iż pacjenci ze zmianami skórnymi w przebiegu niektórych jednostek chorobowych mogą też korzystać z programów lekowych (dotyczących zarówno leków biologicznych, jak i innowacyjnych leków drobnocząsteczkowych) zarezerwowanych do stosowania przez specjalistów innych niż dermatolodzy. Pełna lista znajduje się w tabeli 4.

Aktualnie wiele leków biologicznych jest dla polskich pacjentów dostępnych wyłącznie w ramach badań klinicznych III/IV fazy, m.in. tralokinumab i lebrikizumab

w atopowym zapaleniu skóry, efgartigimod w pęcherzycy zwykłej czy nemolizumab w świerzbiączce guzkowej [5].

Istnieje również procedura tzw. ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) [6]. RDTL to mechanizm finansowania leków w sytuacjach, gdy możliwe jest wydłużenie życia pacjenta lub znacząca poprawa jego zdrowia i wykorzystano już wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Podanie leku w ramach RDTL może nastąpić na okres terapii nie dłuższy niż trzy miesiące albo trzy cykle leczenia. Dla wielu pacjentów oznacza to szansę na indywidualną refundację leczenia. Wniosek składa się online przez stronę <https://cbwid.nfz.gov.pl/>, wymaga on pozytywnej opinii konsultanta krajowego lub wojewódzkiego w dziedzinie, której ten wniosek dotyczy. Przykładowa lista leków z zarejestrowanymi wskazaniami znajduje się w tabeli 5.

Podsumowanie

Z uwagi na możliwość korzystania z programów lekowych i RDTL, szeroki wybór dostępnych terapii biologicznych oraz dynamiczny rozwój leków biopodobnych polscy

TAB. 4. LEKI DOSTĘPNE DLA PACJENTÓW ZE ZMIANAMI SKÓRNYMI W RAMACH PROGRAMÓW LEKOWYCH DLA LEKARZY SPECJALNOŚCI INNYCH NIŻ DERMATOLOGIA

Nazwa jednostki chorobowej	Dostępne leki
Choroby autozapalne (noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa, zespół Muckle–Wellsa, zespół rodzinnej pokrzywki indukowanej przez zimno, TRAPS i inne zespoły autozapalne mediowane przez IL-1, FMF, zespół Schnitzlera, amyloidoza wtórna)	Anakinra
Choroba Castlemana	Siltuksymab
Choroba Fabry'ego	Agalzydaza alfa, agalzydaza beta, migalastat
Czerniak złośliwy	Niwolumab, pembrolizumab, niwolumab + ipilimumab, wemurafenib + kobimetynib, dabrafenib + trametynib, enkorafenib + binimetynib
Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy	Lanadelumab
Ostra porfiria wątrobowa	Giwosyran sodowy
Rak z komórek Merkla	Awelumab
Twardzina układowa (wtórnienie płuc)	Nintedanib
Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń/ mikroskopowe zapalenie naczyń	Rytuksymab

TAB. 5. LISTA WSKAZAŃ WRAZ Z SUBSTANCJĄ CZYNNĄ DOSTĘPNĄ DO ZASTOSOWANIA W SCHORZENIACH DERMATOLÓGICZNYCH W RAMACH RATUNKOWEGO DOSTĘPU DO TECHNOLOGII LEKOWYCH W POLSCE

Wskazanie	Kod ICD-10	Substancja czynna
Ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych	L73.2	Adalimumab
Nabyte pęcherzowe oddzielenie się naskórka	L12.3	Rytuksymab
Agresywna mastocytoza z obecnością mutacji cKIT D816V	C96.2	Midostauryna
Choroba Erdheima–Cheстера	C96.1	Wemurafenib
Łupież czerwony mieszkowy	L44.0	Adalimumab
Łuszczyca krostkowa dłoni i podeszew	L40.3	Adalimumab
CAPS – katastrofalny zespół antyfosfolipidowy	M35.8	Rytuksymab
Twardzina układowa	M34	Tocilizumab, rytuksymab
Skaza naczyniowa Rendu–Webera–Oslera	I78.0	Bewacyzumab
Eozynofilowe zapalenie tkanki podskórnej (choroba Wellsa)	L98.3	Mepolizumab
Łuszczyca krostkowa uogólniona	L40.1	Infliksymab
Toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów	M32.1	Rytuksymab, anifrolumab
Osutka grudkowo-złuszczająca związana z CARD14	L40.8	Adalimumab
Przewlekła ciężka choroba przeszczep przeciw gospodarzowi	T86.0	Rytuksymab

pacjenci ze schorzeniami dermatologicznymi mogą być obecnie leczeni z wykorzystaniem najnowocześniejszych form terapii. Prawidłowa kwalifikacja pacjenta pozwala ograniczyć ryzyko rozwoju działań niepożądanych, a tym

samym zwiększyć bezpieczeństwo i skuteczność leczenia. Wydaje się więc, że wiedza z zakresu kwalifikacji, prowadzenia terapii biologicznych i ich monitorowania jest wiedzą obowiązkową w codziennej pracy dermatologa. ■