

## DERMATOLOGIA

# Dla których chorych na atopowe dupilumab jest dostępny w Pol

Cieszymy się bardzo, że będziemy mogli leczyć dorosłych pacjentów z ciężką formą atopowego zapalenia skóry pierwszym lekiem biologicznym, pierwszym w swojej klasie, dupilumabem – mówi prof. dr hab. n. med. Jacek Szepietowski, kierownik Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.

Program lekowy z dupilumabem (B.124) dotyczący leczenia chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (AZS) został zatwierdzony 1 listopada 2021 r. Pierwszego pacjenta włączono do programu w lutym 2022 r.

– Polska była jednym z pierwszych krajów w Europie, które unowocześniły swoje rekomendacje dotyczące leczenia AZS. W tych rekomendacjach umieściliśmy dupilumab, rezerwując go dla chorych z ciężkim AZS, z wartościami EASI (wskaźnik powierzchni i nasilenia zmian skórnych) > 20 i BSA (powierzchnia skóry zmienionej chorobowo) > 10 proc. – mówi prof. Jacek Szepietowski.

## Co pokazują badania z dupilumabem

– W badaniach SOLO 1 i SOLO 2 dupilumab już w 16. tygodniu leczenia zapewniał istotną poprawę stanu klinicznego pacjentów. Szczególnie ważne były jednak wyniki długofalowego badania CHRONOS, które również wykazało, że leczenie dupilumabem doprowadza do poprawy w 16. tygodniu, punkcie kontrolnym oceny leczenia. Dodatkowo okazało się, że kontynuacja tego leczenia powoduje, że EASI obniża się i utrzymuje na podobnym poziomie przez 52 tygodnie leczenia. Możemy to odnieść również do nasilenia świądu ocenianego na podstawie skali numerycznej (NRS). Osiągnięta poprawa utrzymuje się, jeśli pacjent dalej otrzymuje dupilumab. Warto podkreślić, że podając dupilumab, pomagamy choremu szybko, bo istotna statystycznie poprawa, jeśli chodzi o doznania świądowe, jest obserwowana już w pierwszych tygodniach po podaniu leku – wyjaśnia prof. Jacek Szepietowski.

Ekspert podkreśla, że na chorego należy patrzeć holistycznie, a więc zajmować się nie tylko problemami skórnymi, lecz także innymi występującymi w trakcie choroby. Dlatego tak ważne jest, że wskaźnik DLQI (wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych) u pacjentów leczonych dupilumabem pokazuje spadek o 4 punkty, identycznie jak wskaźnik POEM (oceniający poprawę jakości życia, specyficzny dla AZS) w porównaniu z placebo. Jest to istotna klinicznie różnica.

– Po 2 latach stosowania dupilumabu wiemy o nim jeszcze więcej. Poprawa w skali POEM



Fot. Termedia

”

prof. Jacek Szepietowski:

Polska była jednym z pierwszych krajów w Europie, które unowocześniły swoje rekomendacje dotyczące leczenia AZS. W tych rekomendacjach umieściliśmy dupilumab, rezerwując go dla chorych z ciężkim AZS

jest osiągana i utrzymywana przez zdecydowaną większość pacjentów (96 proc.) również w 100. tygodniu leczenia. Z kolei patrząc na DLQI – aż 93 proc. chorych zgłasza istotną poprawę jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych. W długofalowej obserwacji (148 tygodni) widzimy, że efekty leczenia, zarówno jeśli chodzi o zmiany skórne, jak i doznania subiektywne, są bardzo dobre – przytacza dane prof. Jacek Szepietowski.

– Są też dane, które wskazują, że możemy stosować dupilumab u pacjentów, u których leczenie cyklosporyną było nieskuteczne. W badaniu CAFE zarówno przy ocenie EASI-75, jak i EASI-90 w terapii 16-tygodnio-

wej u tych pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni cyklosporyną, uzyskano zadowalające efekty, porównywalne z efektami badań rejestracyjnych. Zarówno wskaźnik EASI, jak i SCORAD (stopień nasilenia AZS oceniany na podstawie objawów obiektywnych) uległy obniżeniu. To obniżenie było stopniowe, ale już na początku leczenia uzyskiwano istotne obniżenie wskaźników, czyli wyraźne złagodzenie procesu chorobowego. Odnosiło się to również do doznania świądu – wyjaśnia prof. Jacek Szepietowski.

## Dla kogo przeznaczony jest program lekowy B.124

Do programu lekowego może być zakwalifikowany dorosły pacjent, czyli powyżej 18. roku życia, z ciężką postacią AZS ocenianą jako IGA równe 4, który stosował lub stosuje miejscowo emolienty i glikokortykosteroidy. Oprócz tego musi spełniać jedno z poniższych kryteriów. Pierwsze – chory ma za sobą niepowodzenie leczenia cyklosporyną stosowaną w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed kwalifikacją do programu lekowego albo ma przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, które uniemożliwiają jej podawanie (np. nadciśnienie tętnicze), albo wystąpiły działania niepożądane, które uniemożliwiają kontynuowanie leczenia cyklosporyną.

– Żeby zakwalifikować chorego do programu lekowego, wszystkie takie sytuacje muszą być dobrze udokumentowane w dokumentacji medycznej – tłumaczy ekspert.

Kolejnym kryterium jest niepowodzenie fototerapii lub innej terapii ogólnej oraz AZS ze wskaźnikami EASI  $\geq$  20 i BSA  $\geq$  10 proc.

I ostatnie kryterium – do programu lekowego kwalifikują się także pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie dupilumabem w ramach innego finansowania (np. samodzielnie płacili za leczenie), pod warunkiem że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji. To oznacza, że przed rozpoczęciem leczenia dupilumabem przez ostatnie 12 miesięcy byli leczeni cyklosporyną bądź mieli do jej stosowania przeciwwskazania i jednocześnie spełniali inne powyższe kryteria umożliwiające włączenie do programu.

## Czym jest dupilumab

Dupilumab to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw receptorowi  $\alpha$  interleukiny 4 (IL-4), który hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem IL-4/IL-13.

Jest dostępny w formie roztworu do wstrzykiwań w dawce 300 mg. Zalecana dawka początkowa u dorosłych pacjentów to 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co 2 tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dupilumab posiada rejestrację do leczenia umiarkowanego i ciężkiego atopowego zapalenia skóry u chorych od 6. roku życia, a także astmy, przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa.

## Kryteria wykluczające i wyłączone z programu

Pacjent nie będzie mógł wejść do programu w przypadku aktywnego zakażenia pasożytniczego lub infekcji, która w opinii lekarza jest przeciwwskazaniem do terapii dupilumabem.

– Nie oznacza to, że chory nie może mieć żadnej infekcji. Wiemy dobrze, że nierzadko skóra naszych pacjentów jest skolonizowana przez różne drobnoustroje. Ostateczna ocena i decyzja należą do lekarza zajmującego się danym pacjentem – zaznacza prof. Jacek Szepietowski.

Kryterium wykluczającym jest oczywiście nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Kryterium absolutnie wykluczającym są aktualnie trwające ciąża i laktacja. – Są już jednak pewne doniesienia w literaturze wskazujące, że niektóre leki biologiczne, np. stosowane w leczeniu łuszczycy, są rekomendowane do kontrolowania tej choroby u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Mamy więc nadzieję, że również w przypadku AZS w miarę upływu czasu leki te będziemy mogli stosować u kobiet ciężarnych i karmiących – dodaje ekspert. Jeśli chodzi o warunki wykluczenia pacjenta z programu, podstawowym kryterium jest

# zapalenie skóry

## sce?

Iwona Kazimierska, Agnieszka Paculanka



Fot. Adobe Stock

brak adekwatnej odpowiedzi po 16 tygodniach.

– W celu oceny odpowiedzi na leczenie posługujemy się wskaźnikiem EASI, który powinien być zredukowany o 50 proc. Z kolei jakość życia oceniana za pomocą skali DLQI powinna się poprawić o co najmniej 4 punkty w stosunku do wartości z okresu kwalifikacji. Zatem zwracamy uwagę jednocześnie na nasilenie procesu chorobowego i jakość życia – mówi prof. Jacek Szepietowski.

Kryterium wyłączającym pacjenta z programu jest też pojawienie się nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Z programu będą wyłączone pacjentki, które znajdą w ciąży, a także chorzy niestosujący się do zaleceń lekarza oraz spełniający którekolwiek z kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.

– Leczenie powinno być kontynuowane do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu. Oczywiście gdy dupilumab okaże się nieskuteczny u któregoś pacjenta, nie możemy kontynuować leczenia. Nie mamy natomiast ograniczeń czasowych w programie B.124. Jeśli włączymy pacjenta do programu i dobrze zareaguje na dupilumab, może przyjmować ten lek długofalowo – wyjaśnia ekspert.

– Pacjent, któremu z jakiegoś powodu przestaliśmy podawać dupilumab, może ponownie zostać włączony do programu lekowego. Z taką sytuacją, najprawdopodobniej bardzo rzadką, będziemy mieli do czynienia, gdy na przykład wystąpią działania niepożądane, jak choćby zapalenie spojówek, które

### Atopowe zapalenie skóry w liczbach

Na AZS choruje nawet 700 tys. osób, z czego na postać ciężką ok. 6,5 proc. Jak wynika z krajowych statystyk, szczególnie nasiloną postacią atopowego zapalenia skóry – choroby autoimmunologicznej, która wbrew nazwie dotyczy całego organizmu – występuje u niemal 50 tys. chorych. Odsetek chorych z dodatnim wywiadem rodzinnym to ok. 60–70 proc. Na etiologię AZS składa się wiele czynników, jednak najistotniejszą rolę odgrywa podłoże genetyczne, za czym przemawia współwystępowanie zachorowań w 72–86 proc. przypadków bliźniąt monozygotycznych i 21–23 proc. dizygotycznych.

opanujemy po odstawieniu leku i ewentualnym leczeniu dodatkowym. Takiego chorego możemy ponownie włączyć do programu lekowego – dodaje prof. Jacek Szepietowski. Bez konieczności przechodzenia ponownie kwalifikacji mogą być włączone te pacjentki, które zostały wycofane z programu z powodu ciąży lub laktacji. Ważne jest, by w momencie ponownego włączenia nie spełniały żadnego z kryteriów wyłączenia z programu.

### Obowiązki lekarza w programie lekowym

Do obowiązków lekarza kierującego chorego do programu lekowego należy wykonanie badań kwalifikacyjnych, a następnie monitorowanie go podczas przyjmowania leku. Według prof. Jacka Szepietowskiego wprowadzenie pacjenta do programu B.124 nie powinno stwarzać trudności, bo wszystkie badania, które muszą zostać wykonane, są badaniami podstawowymi.

– Na podstawie wywiadu i badania fizykalnego musimy ocenić ogólny stan zdrowia pacjenta. Nasilenie objawów określamy na podstawie EASI i BSA, a jakość życia według

DLQI. Poza tym pacjent musi mieć aktualne wyniki morfologii z rozmazem, badań biochemicznych (stężenie kreatyniny, stężenie mocznika, CRP, AlAT, AspAT), EKG oraz RTG klatki piersiowej. U kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest wykonanie próby ciążowej – wymienia prof. Jacek Szepietowski. – Pierwsze badania w ramach monitorowania leczenia należy wykonać po 16 tygodniach ( $\pm 7$  dni), a następnie co 3 miesiące. Za każdym razem zlecamy morfologię z rozmazem i badania biochemiczne, oceniamy ogólny stan zdrowia oraz nasilenie objawów według EASI i jakość życia według DLQI. W zależności od wyników kontynuujemy leczenie w programie lub wyłączamy z niego pacjenta – dodaje ekspert.

Lekarz ma również obowiązek uczestniczenia w monitorowaniu przebiegu programu. Jest zobligowany do gromadzenia w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowego ich przedstawiania na żądanie kontrolerów NFZ. Musi też uzupełniać dane zawarte w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) za

pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia. Jego obowiązkiem jest ponadto przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ w formie elektronicznej bądź papierowej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

### Czy populacja pediatryczna może być leczona dupilumabem?

– Dupilumab w Unii Europejskiej ma rejestrację dla dzieci od 6. do 11. roku życia i dla młodzieży w wieku 12–18 lat. Liczę więc na to, że w niedługim czasie albo nasz program zostanie rozszerzony, albo powstanie oddzielny program przynajmniej dla młodzieży od 12. roku życia. O ile wiem, są takie plany, i to już mocno zaawansowane. Oczywiście przełożenie programu dla osób dorosłych bezpośrednio na młodsze grupy wiekowe nie jest proste. Na przykład kryterium programu lekowego dla dorosłych dotyczące uprzedniego leczenia cyklosporyną nie jest możliwe do zrealizowania w przypadku pacjentów w wieku 12–18 lat, ponieważ cyklosporyna dla tej grupy nie jest zarejestrowana. Liczymy jednak na szybkie rozwiązanie tego problemu, by jak najwięcej młodych pacjentów mogło korzystać z nowoczesnej terapii – komentuje prof. Jacek Szepietowski. ■

Tekst powstał na podstawie wykładu wygłoszonego podczas IX Konferencji Kontrowersje w Dermatologii, Wrocław, 9–11 grudnia 2021.