

LECZENIE „*OFF-LABEL*” W DERMATOLOGII: JAK I KIEDY MOŻEMY LECZYĆ?

Joanna Narbutt

Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej

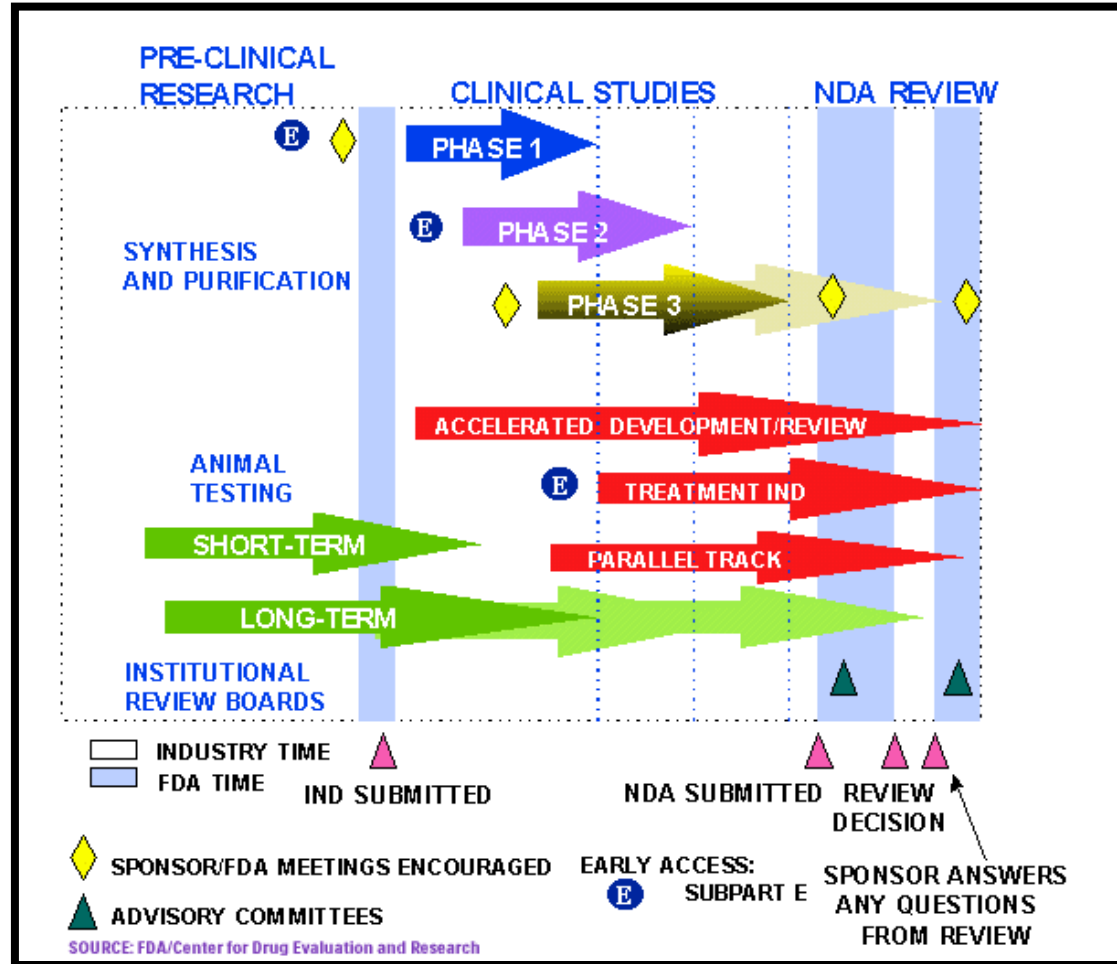
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Zastosowanie leków *“off-label”*

- Przepisanie leku poza wskazaniami ujętymi w ChPL
- Inne dawki
- Inna droga podania
- FDA (*Center for Drug Evaluation and Research, CDER*)
- EMA (*European Medical Agency*)



Proces badania leków





Badania przedkliniczne

- Synteza nowej cząsteczki
- Badania farmakologiczne:
 - Farmakokinetyka: absorpcja, dystrybucja, metabolizm, wydzielenie, czas półtrwania
 - Farmakodynamika: mechanizm działania, wstępna ocena efektów terapeutycznych
 - Toksykologia, w tym działanie kancerogenne, mutagenne, teratogenne
- Efektywność w badaniach na zwierzętach





IND - *Investigational New Drug*

- Aplikacja o uzyskanie pozwolenia na prowadzenie badań nad nowym lekiem u ludzi
- Przedstawienie propozycji zastosowania nowego leku – projekt badań klinicznych
- Aprobata przez FDA i IRB (*institutional review board*)



Badania kliniczne

- Faza 1: Bezpieczeństwo u zdrowych wolontariuszy
- Faza 2: Badania kliniczne na znacznie ograniczonej populacji chorych
- Faza 3: Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa do placebo i/lub aktywnego komparatora – populacja ok 2000 pacjentów
- *New Drug Application* (NDA): Ocena administracyjna
- Faza 4: Badania porejestracyjne



Faza 1

- 20-80 zdrowych wolontariuszy
- Bezpieczeństwo
- Ocena głównych AE, szczególnie SAE
- Metabolizm, drogi wydalania
- Trwają około 1 roku
- Około 70% testowanych leków przechodzi te fazę





Faza 2

- Ok. 100-300 uczestników z daną chorobą
- Skuteczność
- Porównanie z placebo, ewentualnie innym lekiem
- Trwają ok. 2 lat
- Około 33% leków kończy pomyślnie tę fazę badań





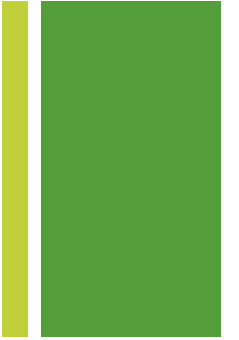
Faza 3

- Ok. 1000-3000 uczestników
- Bezpieczeństwo i skuteczność
- Placebo, aktywny komparator, zaślepienie lub podwójne zaślepienie, ocena dawek
- Ok. 3 lat
- Ok. 25-30% lekó kończy pomyślnie tę fazę badań



Rozpoczęcie procesu rejestracji

- Rozważenie przez FDA zasadności „zajęcia „ się tematem – 60 dni



Proces rejestracji

- Analiza jednostki chorobowej i dostępnych metod leczenia
- Ocena ryzyka/korzyści na podstawie wyników z badań klinicznych III fazy
- Ocena strategii związanej ze stosowanym lekiem
- Kilka lat

Proces rejestracji leku w Polsce

- Przed wprowadzeniem leku do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, musi on uzyskać najpierw pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
- Procedura rejestracji produktu leczniczego podlega rygorom prawnym, ale też konieczne jest zachowanie standardów etycznych podczas prób klinicznych przed rejestracją produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

- Decyzja administracyjna wydawana przez właściwe władze, które poświadczają, że produkt nią objęty może legalnie znajdować się w obrocie na terytorium wskazanym w decyzji, które ona obejmuje
- Po skompletowaniu dokumentów wnioskodawca składa wniosek o dopuszczenie go do obrotu
- Procedura jest sformalizowana, wymaga złożenia bardzo dużej liczby dokumentów

Pozwolenia w Unii Europejskiej

- Pozwolenia narodowe, wydawane w Polsce przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - obowiązują jedynie na terenie Polski i nie dają prawa do prowadzenia obrotu tym produktem za granicą
- Procedury europejskie –procedury równoległej oceny dokonywane przez kilka agencji oraz procedury zakładające uznanie oceny wykonanej przez jeden kraj, tzw. państwo referencyjne (*Reference Member State, RMS*) w pozostałych krajach - w praktyce nadal jest to ocena przez każdy z krajów, z tym że odbywa się ona w ramach jednej wspólnej procedury wszczynanej i koordynowanej przez RMS

Wśród procedur wyróżniamy:

- starszą procedurę wzajemnego uznania MRP,
- nowszą procedurę zdecentralizowaną
- pozwolenia wydawane przez Komisję Europejską albo Radę Unii Europejskiej po postępowaniu przeprowadzonym przez Europejską Agencję Leków, tzw. **procedura centralna** na podstawie rozporządzenia WE nr 726/2004

Takie pozwolenia obowiązują na terytorium całej Unii Europejskiej - dotyczy to przede wszystkim produktów leczniczych innowacyjnych

Rejestracja leku w Polsce

- W Polsce rejestracją leków zajmuje się Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w Warszawie podległy Ministrowi Zdrowia
- Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne z implementacją dyrektywy 2001/03/EC, mającą na celu ujednoczenie zasad rejestracji leków na rynkach Unii Europejskiej
- W praktyce jednak każdy kraj ma odmienne wymagania, co stanowi wyzwanie
- Zgodnie z przepisami prawa polskiego, proces dopuszczenia do obrotu nie powinien przekraczać 210 dni
- W przypadku leków innowacyjnych sama rejestracja zajmuje 2 lata, ponadto, procedura rejestracji jest poprzedzona badaniami klinicznymi, które trwają ok. 5 lat – wiele lat
- Przy rejestracji leku nie powinien także dominować aspekt ekonomiczny, chociaż tak jest w przeważającej większości firm rejestrujących leki

Off-label

- FDA/EMA nie oceniają strategii *off-label*
- Stosowanie leków *off-label* jest legalne, **jeśli jest etyczne**
- Wybór i decyzja lekarza w oparciu o rekomendacje, *case-series*, opisy przypadków i doświadczenie
- Odpowiedzialność za AE spada na lekarza
- Brak refundacji
- Przy przepisaniu leku na refundację – odpowiedzialność finansowa spada na lekarza
- Niemcy – niektórzy ubezpieczyciele refundują, zazwyczaj w pojedynczych sytuacjach, na wniosek lekarza i pacjenta (choroby ciężkie, zagrażające życiu)

Off-label w dermatologii

- Ogromna liczba pacjentów
- Daje możliwości skuteczniejszej i nowoczesnej terapii
- Szczególnie istotna dla chorych, nie odpowiadających na standardowe terapie
- Problem: bezpieczeństwo i rozwój AEs, nawet tych wyszczególnionych w ChPL

Off-label jako leczenie czy eksperyment kliniczny?

- Leczymy
- Czy przeprowadzamy badanie kliniczne?
- **Nie jest oczywiste w świetle prawa**, kiedy stosowanie *off-label* jest leczeniem, a kiedy eksperymentem klinicznym, koniecznym do uzyskania zgody Komisji Bioetycznej?
- Ten problem szczególnie narasta obecnie w środowiskach pacjenckich i prawniczych
- Rozstrzygnięcie: **motywacja** lekarza w zastosowaniu leczenia *off-label* i dostępne pismienictwo

The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research

"The distinction between research and practice is blurred partly because both often occur together (as in research designed to evaluate a therapy) and partly because notable departures from standard practice are often called 'experimental' when the terms 'experimental' and 'research' are not carefully defined."

- Stosowanie leków *off-label* jest we wszystkich dziedzinach medycyny, ale szczególnie w tych, w których pacjenci niechętnie biorą udział w badaniach klinicznych: pediatria, położnictwo, psychiatria, geriatria, onkologia
- Oraz w dziedzinach szybko rozwijających się: dermatologia

- Około 21% leków w US jest *off-label*
- Najczęściej: leki kardiologiczne, w tym lipomizujące i przeciwpadaczkowe (gabapentyna, amitryptyna)
- 73% z tych recept miała niskie uzasadnienie naukowe

- Francja 2012 – szerokie stosowanie benfluorexu zaaprobowanego do terapii DM , w otyłości – liczne AEs (zaburzenia kardiologiczne)
- “*Temporary Recommendations for Use*” - powołano komitet częściowo wypełniający tę lukę prawną – obserwacja 3.letnia stosowania *off-label* przy wskazaniach udowodnionych naukowo

Francja – *off-label* w dermatologii pediatrycznej

- 14% leków przepisanych *off-label*
- Choroby zapalne skóry
- mGKS i MTX
- Autorzy raportu uważają, że nie ma wysokich dowodów naukowych na ich stosowanie w populacji pediatrycznej

• **Dlaczego....?**

- Portugalia – 2014
- Rządowy obowiązek pobierania zgód na stosowanie leków *off-label*
- Problem codzienny związany jest z elektroniczną dokumentacją

Łuszczyca u dzieci

- Odpowiedź z instytucji rządowych: *Because children are not just 'small adults', specific guidelines for the diagnosis, management, and treatment of psoriasis are of extreme importance*
- Brak rekomendacji krajowych

Dermatologia

- Stosowanie leków *off-label* jest powszechne
- Leki stare w nowych wskazaniach i rozszerzenie wskazań terapeutycznych dla leków innowacyjnych
- Około 3000 jednostek dermatologicznych – brak możliwości stosowania wszystkich leków zgodnie z ChPL jeśli chcemy leczyć nowocześnie i skutecznie
- Dylemat dnia codziennego – wiedza a rzeczywistość i konsekwencje

Dermatologia

- Badanie w latach 1990–1997 - *National Ambulatory Medical Care Survey* przeprowadzone przez *National Center for Health Statistics*
- Liczba leków *off-label*: 17 -73%
- Najczęściej: trądzik różowaty (73%), rogowacenie słoneczne (52%), najmniej: AZS (17%) i łuszczyca (16%)

Toksyna botulinowa - ChPL

Zaburzenia skóry i jej przydatków:

- Uporczywa, ciężka, pierwotna **nadpotliwość pach**, przeszkadzająca w codziennych czynnościach i oporna na leczenie miejscowe.
- Przejściowa poprawa wyglądu następujących zmarszczek:
 - zmarszczki pionowe między brwiami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (tzw. zmarszczki gładzizny czoła) i (lub),
 - zmarszczki w okolicy bocznego kąta oka o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy pełnym uśmiechu (zmarszczki typu „kurze łapki”) i (lub),
 - zmarszczki poziome czoła o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym uniesieniu brwi,u dorosłych osób, gdy ich nasilenie ma psychologiczny wpływ na pacjenta.

Toksyna botulinowa - Forbat E, Ali FR, Al-Niaimi F. *Non-cosmetic dermatological uses of botulinum neurotoxin. J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 2023–2029

- Liczne doniesienia o skuteczności tego leku w wielu dermatozach:
- Wyprysk potnicowy
- Świąd idiopatyczny zlokalizowany
- Liszaj płaski
- Wyprzeniowa postać łuszczycy
- Choroba Hailey-Hailey oraz choroba Dariera
- HS
- Bliznowaciejące przetoki okołodbytnicze
- Owrzodzenia w przebiegu zespołu Reynauda
- Neuralgia popółpaścowa
- Łysienie
- Blizny
- Rumień twarzy

Spironolakton

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie przewlekłej skurczowej niewydolności serca (grupa III-IV NYHA) jako uzupełnienie standardowego leczenia
- Leczenie obrzęków spowodowanych zespołem nerczycowym, gdy inne sposoby leczenia obrzęków nie przyniosły skutku, w szczególności w przypadku podejrzenia hiperaldosteronizmu
- Leczenie puchliny brzusznej i obrzęków związanych z niewyrównaną marskością wątroby lub nadciśnieniem wrotnym i innymi chorobami wątroby, gdy inne sposoby leczenia obrzęków nie przyniosły skutku, w szczególności w przypadku podejrzenia hiperaldosteronizmu
- W leczeniu nadciśnienia jako lek dodatkowy u pacjentów niereagujących dostatecznie na inne leki przeciwnadciśnieniowe
- Pierwotny hiperaldosteronizm

Spirolonolaktón

- Trądzik kobiet dorosłych
- Łysienie androgenowe u kobiet
- HS
- Hirsutyzm



4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Protopic 0,03% maść jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat.

Leczenie fazy ostrej

Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)

Leczenie umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych w przypadkach braku dostatecznej odpowiedzi lub braku tolerancji na leczenie konwencjonalne, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów.

Dzieci (w wieku 2 lat i powyżej)

Leczenie umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dzieci w przypadkach, gdy konwencjonalne leczenie, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów nie przyniosło oczekiwanego rezultatu.

Leczenie podtrzymujące

Leczenie umiarkowanych do ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry w celu zapobiegania nawrotom i przedłużenia okresów bez nawrotów u pacjentów, w których z dużym częstością występuje zaostrzenie choroby (tj. 4 razy w roku lub częściej) i którzy nie otrzymali leczenia miejscowego takrolimusem w maści dwa razy na dobę przez okres maksymalnie 6 tygodni. Leczenie jest skuteczne, gdy u pacjentów nastąpiła całkowita lub prawie całkowita ustąpiła, prawie całkowicie ustąpiła lub są łagodne).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pacjentów w wieku 2 lat i powyżej z łagodnym i umiarkowanym atopowym zapaleniem skóry gdy nie zaleca się lub nie jest możliwe miejscowe zastosowanie kortykosteroidów. Mogą to być następujące przypadki:

- nietolerancja miejscowo stosowanych kortykosteroidów
- brak skuteczności kortykosteroidów stosowanych miejscowo
- stosowanie skórę okolicach twarzy i szyi gdzie może być nieodpowiednie przedłużone sporadyczne stosowanie miejscowych kortykosteroidów.

mlk

- Alergiczne i niealergiczne kontaktowe zapalenie skóry
- Łuszczyca
- Liszaj płaski
- Łojotokowe zapalenie skóry
- Trądzik różowaty
- Bielactwo
- GA
- ..i wiele innych

Acytretyna

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ciężkie postacie łuszczycy, w tym:

- łuszczycy erythrodermiczna
- uogólniona lub miejscowa łuszczycy krostkowa.

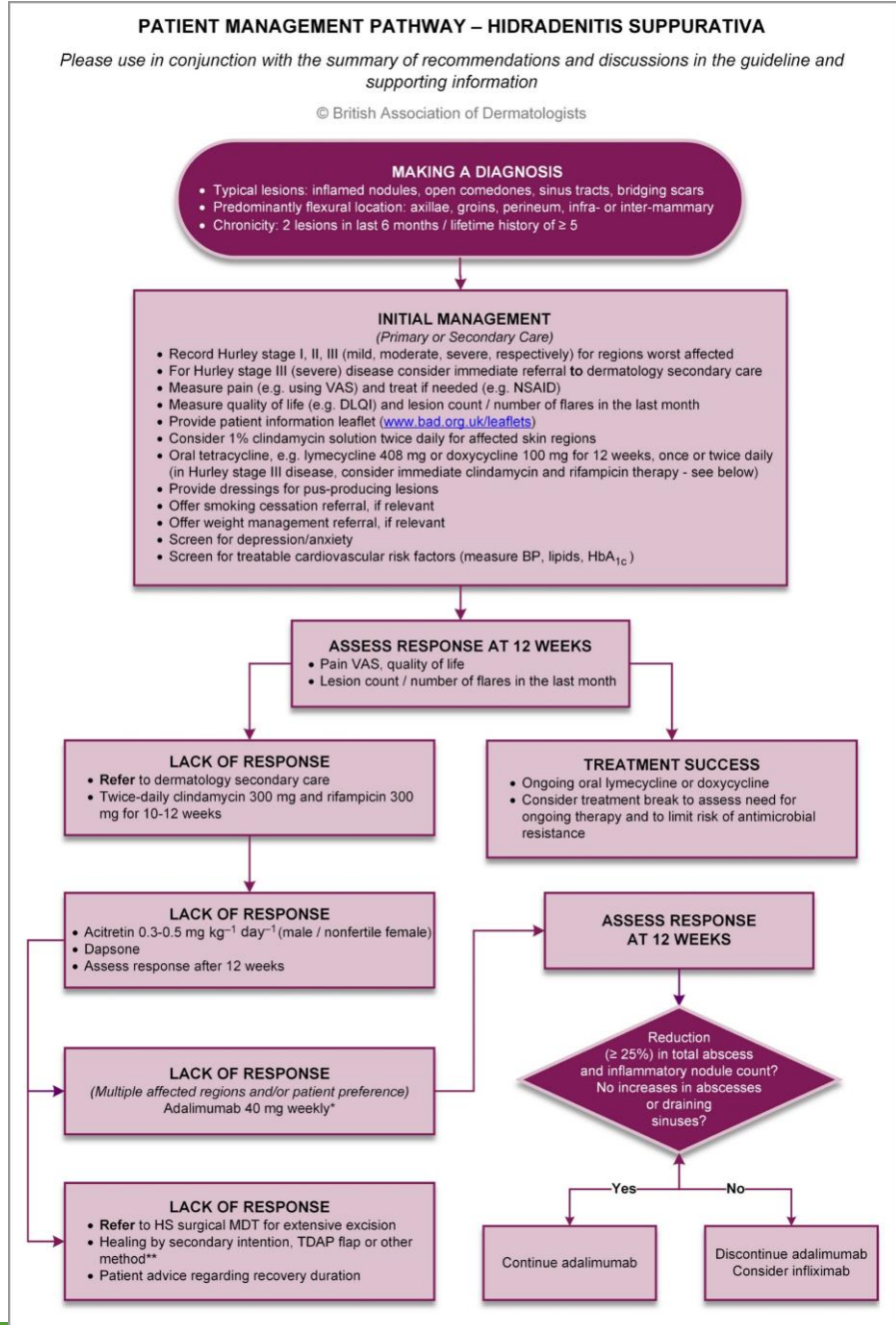
Ciężkie zaburzenia rogowacenia skóry, jak na przykład:

- wrodzona rybia łuska
- łupież czerwony mieszkowy
- choroba Dariera
- inne zaburzenia rogowacenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia.

Acytretyna

- Hidradenitis suppurativa

Izotretinoina
 Klindamycyna
 Rifampicyna



Metotreksat i CsA u dzieci

- Umiarkowane i ciężkie postaci łuszczycy oraz atopowego zapalenia skóry
- Twardzina u dzieci

Mtx i Csa

- Wszystkie inne choroby poza łuszczycą, AZS, pokrzywką przewlekłą

Leki przeciwhistaminowe

- Czterokrotność dawki zgodnie z rekomendacjami i wymogami programu lekowego (1.01.2010)
- Dorośli i dzieci
- Wskazania: jedynie pokrzywka

Tetracyklina

4.1 Wskazania do stosowania

Tetracyklina stosowana jest w leczeniu wszystkich postaci trądzika pospolitego (*Acne vulgaris*), zwłaszcza postaci grudkowo-krostkowej.

Tetracyklinę należy podawać zgodnie z oficjalnymi zaleceniami lokalnymi, dotyczącymi właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

750 mg do 1,5 g na dobę w dawkach podzielonych podawanych co 6 godzin.

Sposób podawania

Lek należy przyjmować między posiłkami (co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po posiłku), z dużą ilością płynów, co najmniej 250 ml (szklanka). Mleko i jego przetwory hamują wchłanianie tetracykliny, a przez to osłabiają jej działanie przeciwbakteryjne.

Tetracyklina

- Trądzik różowaty
- Pemfigoid

Inhibitory TNF-alfa

- Łuszczyca krostkowa i erythrodermiczna
- HS
- *Pyoderma gangrenosum*
- GA
- ..i inne

Dupilumab – jeszcze nie mamy leku w AZS a już...

[J Dermatolog Treat.](#) 2019 Nov 12:1-10. doi: 10.1080/09546634.2019.1689227. [Epub ahead of print]

Dupilumab use in dermatologic conditions beyond atopic dermatitis - a systematic review.

[Hendricks AJ](#)¹, [Yosipovitch G](#)², [Shi VY](#)³.

Author information

- 1 University of Arizona College of Medicine, Tucson, AZ, USA.
- 2 Dr. Phillip Frost Department of Dermatology and Cutaneous Surgery, University of Miami, Miami, FL, USA.
- 3 Department of Medicine, Division of Dermatology, University of Arizona, Tucson, AZ, USA.

Abstract

Importance: While dupilumab has emerged as an effective treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis (AD) since its approval in 2017, interleukin-4 and 13 blockade has also demonstrated efficacy in off-label chronic dermatologic conditions. **Objective:** To identify chronic dermatologic conditions in which dupilumab has demonstrated efficacy. **Findings:** Thirty-three reports of dupilumab use in non-AD dermatologic conditions were identified through systematic literature review. Effective use of dupilumab has been reported in case reports and case series in the treatment of chronic pruritus, prurigo nodularis, eczematous eruption of aging, allergic contact dermatitis, chronic hand eczema, alopecia areata, urticaria, eosinophilic annular erythema, bullous pemphigoid and papuloerythroderma of Ofuji. Clinical trials are underway evaluating the efficacy of dupilumab in allergic contact dermatitis, chronic hand eczema, alopecia areata, chronic spontaneous urticaria and cholinergic urticaria. **Conclusions and relevance:** Overlap in immune signaling pathways between AD and chronic pruritus, eczematous eruption of aging, allergic contact dermatitis, chronic hand eczema, alopecia areata, urticaria, eosinophilic annular erythema, bullous pemphigoid and papuloerythroderma of Ofuji make these conditions candidates for dupilumab therapy when standard treatments have failed or are contraindicated. While promising as a therapeutic option, off-label prescribing of dupilumab requires consideration of

- Metronidazol
- Dapson
- Limecyklina
- mGKS
-
- Bielactwo, łysienie
- Finasteryd

Wnioski z piśmiennictwa

- Pacjent w każdym przypadku powinien być poinformowany o stosowaniu leku *off-label* i mieć wytłumaczone, czy jest to terapia zgodna z piśmiennictwem czy leczenie eksperymentalne
- Pisemna zgoda – pacjent powinien współuczestniczyć świadomie w podejmowanym leczeniu i potencjalnie związanym z nim ryzykiem (aspekty etyczne)
- Stosowanie leków *off-label* powinno mieć miejsce jedynie, gdy istnieją dowody naukowe

- Stosowanie leków *off-label* **jest legalne**
- Lekarz ma prawo podjąć taką decyzję, musi niemniej liczyć się z konsekwencjami prawnymi, a niekiedy zarzutami etycznymi
- Brak nowych rejestracji wynika z czasochłonnego i kosztownego procesu – brak odpowiednich perspektyw finansowych dla firm farmaceutycznych
- Czy jest to niezgodne z CSR (*Corporate Social Responsibility*)?
- Społeczna odpowiedzialność biznesu, społeczna odpowiedzialność przedsiębiorstw – koncepcja, według której przedsiębiorstwa na etapie budowania strategii uwzględniają interesy społeczne i ochronę środowiska, a także relacje z różnymi grupami interesariuszy

Wnioski praktyczne

- Leczenie legalne
- Musi/powinno być oparte na wiedzy z piśmiennictwa, rekomendacjach
- Powinna być przekazana informacja pacjentowi i uzyskanie od niego zgody – pisemna/ustna (?) – informacja w dokumentacji z zapisem o poinformowaniu o AEs

