

# Względne bezpieczeństwo leków biologicznych stosowanych w leczeniu chorób zapalnych jelit

## The relative safety of biologic drugs used in the treatment of inflammatory bowel diseases

**mgr Paweł Moćko**

Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Wydział Nauk o Zdrowiu, Instytut Zdrowia Publicznego, Zakład Gospodarki Lekiem

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Andrzej Pilc

**PDF TEKST** [www.gabinetprywatny.pl](http://www.gabinetprywatny.pl)

■ **Streszczenie:** Choroba Leśniowskiego i Crohna (ChLC) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) to dwie najbardziej powszechne nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) o nieznannej etiologii i wieloczynnikowej złożonej patogenezie. Leczenie NChZJ opiera się na zastosowaniu różnych opcji terapeutycznych, w tym nowoczesnych leków biologicznych. Największym zagrożeniem związanym ze stosowaniem leków biologicznych jest duże ryzyko wystąpienia zakażeń. Co więcej, niektórzy autorzy sugerują, że leki biologiczne mogą przyczyniać się do rozwoju nowotworów. Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy w odniesieniu do porównania profilu bezpieczeństwa poszczególnych leków biologicznych stosowanych w leczeniu NChZJ. W wyniku przeglądu literatury zidentyfikowano sześć opracowań dotyczących porównania profilu bezpieczeństwa poszczególnych leków biologicznych: trzy opracowania w populacji chorych na WZJG, dwa w populacji chorych na ChLC oraz jedno opracowanie opisujące łącznie wyniki dla chorych na NChZJ. Wszystkie zidentyfikowane opracowania stanowią przeglądy systematyczne badań z randomizacją z metaanalizami sieciowymi, natomiast tylko trzy opracowania uwzględniają analizę prawdopodobieństwa bycia najbezpieczniejszą opcją terapeutyczną, tzw. analizę *rang*. Przeprowadzony przegląd wykazał bardzo niewielką liczbę opracowań dotyczących omawianego zagadnienia. Co więcej, zaledwie trzy prace zawierają szczegółową analizę profilu bezpieczeństwa leków biologicznych. W zidentyfikowanych pracach wykazano brak istotnych różnic pod względem bezpieczeństwa między lekami biologicznymi stosowanymi w leczeniu NChZJ. Reasumując, przeprowadzona analiza, w szczególności wyniki prac zawierających analizę *rang*, dostarczają brakujących danych dotyczących względnej oceny leków biologicznych w leczeniu NChZJ. Należy mieć na uwadze konieczność przeprowadzenia dalszych badań i analiz celem potwierdzenia uzyskanych wyników.

■ **Słowa kluczowe:** choroba Leśniowskiego i Crohna, ChLC, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, WZJG, leki biologiczne, profil bezpieczeństwa.

■ **Abstract:** Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are two the most common inflammatory bowel diseases (IBD) which are illnesses of unknown etiology and complex multifactorial pathogenesis. In the treatment of IBD various therapeutic options could be used including biologic drugs. One of the most essential threats generated by the use of biologic drugs is a high risk of

infections. Moreover, some authors suggest that biologics may contribute to the development of tumors. The aim of the study was to present the current state of knowledge with regard to the comparison of safety profile of each individual biologic drug used in the therapy of patients with IBD. We identified six studies relating to comparison of the safety profile between the biologic drugs: three studies in a population of patients with UC, two in CD patients and one describing the pooled results for patients with IBD. All identified studies were systematic reviews of randomized clinical trials with network meta-analysis, while only three studies included probability analysis of being the safest treatment option i.e. rank analysis. Review revealed a very small number of studies relating to discussed issues. What's more, only three studies provided a detailed analysis of the safety profile of biologic drugs. In summary, the analysis, in particular the results of analysis that included ranks estimation indicated the missing data on the relative assessment of biologic drugs used to treat patients with IBD. It should be noted the need of further research and analysis to confirm the results.

**Keywords:** Crohn's disease, CD, ulcerative colitis, UC, biological agents, safety profile.

## Wprowadzenie

Choroba Leśniowskiego i Crohna (ChLC) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) to dwie najbardziej powszechne nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) o nieznanej etiologii i wieloczynnikowej złożonej patogenezie [1-5]. NChZJ obejmują przewlekłe zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które charakteryzują się okresami aktywności i remisji choroby [6,7]. WZJG opisywane jest jako rozlany nieswoisty proces zapalny błony śluzowej odbytnicy i okrężnicy lub odbytu, co w konsekwencji prowadzi do powstania owrzodzeń. Z kolei ChLC jest pełnościnnym, głównie ziarniniakowym zapaleniem, które może występować na całym odcinku układu pokarmowego – od jamy ustnej aż do odbytu [1,2,4]. Na świecie choroba ta znana jest pod nazwą choroby Crohna, natomiast w Polsce nazwa choroba Leśniowskiego i Crohna stosowana jest w odniesieniu do zmian występujących w jelicie cienkim [4].

Zachorowalność na NChZJ wynosi ponad 200 przypadków na 100 000 mieszkańców

na rok [5]. Zachorowalność na WZJG to ok. 5 przypadków na 100 000 mieszkańców na rok, natomiast w przypadku ChLC wynosi ona ok. 10-20 przypadków na 100 000 mieszkańców na rok [4]. WZJG i ChLC występują najczęściej w krajach wysokorozwiniętych północnej i zachodniej Europy oraz północnej Ameryki [1,2,4,8]. Największą zachorowalność na NChZJ obserwuje się między drugą a czwartą dekadą życia [9]. Szczyt zachorowań na WZJG występuje, w zależności od źródła, między 15. a 40. r.ż., niezależnie od płci. Warto również zaznaczyć, że drugi szczytowy okres przypada na 50.-70. r.ż. [1,2,4].

ChLC nieznacznie częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn i rozwija się między 15. a 25. r.ż. [2,4].

W leczeniu NChZJ stosuje się różne opcje terapeutyczne, takie jak: konwencjonalne terapie oparte na aminosalicylach, glikokortykosteroidach czy lekach immunosupresyjnych, jak również nowoczesne leki biologiczne [4]. Leczenie biologiczne uwzględnia również tzw. czynniki martwicy nowotworu (ang. *anti-tumor necro-*

**Największą zachorowalność na nieswoiste choroby zapalne jelit obserwuje się między drugą a czwartą dekadą życia.**

*sis factors*; anty-TNF), do których zaliczamy: infliksimab, adalimumab, certolizumab pegol i golimumab, jak również przeciwciała działające w inny sposób, jak np. wedolizumab, który jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw integrynie  $\alpha 4\beta 7$ , uczestniczącej w migracji leukocytów do przewodu pokarmowego, powodujących stan zapalny charakterystyczny dla WZJG czy ChLC [10-12]. Innym lekiem biologicznym jest ustekinumab, dopuszczony do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych w leczeniu ChLC – to ludzkie przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z podjednostką p40 ludzkich cytokin (interleukin IL-12 i IL-23), w efekcie blokując interakcję IL z receptorem IL-12Rb1, co wpływa na zmniejszenie aktywności reakcji zapalnej w obrębie jelit [13].

Celem leczenia jest utrzymanie pacjentów w możliwie jak najdłuższym okresie remisji choroby. Prawidłowy wybór właściwej opcji terapeutycznej opartej na stosowaniu leków biologicznych w fazie indukcji i podtrzymania u chorych na NChZJ ciągle pozostaje wyzwaniem ze względu na ograniczone dowody porównujące ich profil bezpieczeństwa. Jak wskazuje Andersen i wsp. [14], korzyści ze stosowania leków biologicznych są niezaprzeczalne, przy czym istnieją poważne obawy związane z możliwością wystąpienia zdarzeń niepożądanych [14]. Biorąc pod uwagę mechanizm działania czynników biologicznych (anty-TNF), leki te mogą zmniejszać odporność układu immunologicznego na zakażenia, w związku z czym głównym problemem związanym ze

stosowaniem przeciwciał monoklonalnych jest duże ryzyko zakażeń bakteryjnych, grzybiczych lub wirusowych (np. zapalenia zatok, zapalenia gardła i oskrzeli, zakażenia dróg moczowych). Zastosowanie leków biologicznych może również powodować wznowę utajonej gruźlicy [14-16]. Co więcej, niektórzy autorzy sugerują, że leki biologiczne mogą przyczynić się

do rozwoju nowotworów (łagodnych, złośliwych i nieokreślonych, w tym torbieli i polipów) oraz chłoniaków nieziarnicznych (chłoniaków nie-Hodgkina). Stosowanie leków biologicznych może również prowadzić do wystąpienia innych objawów niepożądanych, takich jak: immunogenność, utrata odpowiedzi na leczenie, reakcja uwalniania cytokin, autoimmunizacja, zaburzenia czynności wątroby, niewydolność serca, demielinizacja, wykwit skórny [16].

Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy w odniesieniu do porównania (względnej oceny) profilu bezpieczeństwa poszczególnych leków biologicznych stosowanych w leczeniu NChZJ.

## Metody

Przeprowadzono przegląd dostępnej literatury przy wykorzystaniu medycznych baz danych: PubMed oraz Cochrane Collaboration w celu identyfikacji najnowszych opracowań wtórnych (przeglądów systematycznych z metaanalizami sieciowymi [ang. *network meta-analysis*; NMA]), umożliwiającą względną ocenę profilu bezpieczeństwa leków biologicznych stosowanych w leczeniu NChZJ. Analizą objęto leki biologiczne

**Prawidłowy wybór właściwej opcji terapeutycznej opartej na stosowaniu leków biologicznych w fazie indukcji i podtrzymania u chorych na NChZJ ciągle pozostaje wyzwaniem.**

dopuszczone do obrotu na terenie Unii Europejskiej przez Europejską Agencję do spraw Leków (ang. European Medicines Agency; EMA) oraz w Stanach Zjednoczonych przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration; FDA) w leczeniu WZJG (infliksimab, adalimumab, golimumab, wedolizumab) lub ChLC (infliksimab, adalimumab, wedolizumab, certolizumab pegol oraz ustekinumab).

## Wyniki

W wyniku przeglądu literatury zidentyfikowano sześć opracowań dotyczących porównania profilu bezpieczeństwa poszczególnych leków biologicznych stosowanych w leczeniu NChZJ: trzy opracowania w populacji chorych na WZJG [17,18,19], dwa w populacji chorych na ChLC [11,20] oraz jedno opracowanie opisujące łącznie wyniki dla chorych na NChZJ [21]). Wszystkie zidentyfikowane badania stanowią przeglądy systematyczne badań z randomizacją z metaanalizami sieciowymi.

W wyniku dogłębnej analizy zidentyfikowanych opracowań stwierdzono, że jedynie trzy prace [19-21] przedstawiają pełną analizę profilu bezpieczeństwa leków biologicznych. W pozostałych trzech opracowaniach [11,17,18] autorzy główny nacisk położyli na przeprowadzenie porównawczej (względnej) oceny leków biologicznych w zakresie skuteczności klinicznej (ocena uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz utrzymania choroby w remisji), natomiast analiza profilu bezpieczeństwa ograniczona została jedynie do wybranych, pojedynczych punktów końcowych.

**Korzyści ze stosowania leków biologicznych są niezaprzeczalne, przy czym istnieją poważne obawy związane z możliwością wystąpienia zdarzeń niepożądanych.**

W odniesieniu do dorosłych pacjentów chorych na ChLC w analizie opracowanej przez Hazlewood i wsp. [11] przeprowadzono metaanalizę sieciową w zakresie profilu bezpieczeństwa jedynie dla rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Do metaanalizy sieciowej włączono badania z randomizacją, w których w grupie badanej stosowano nie tylko leki biologiczne (infliksimab, adalimumab, certolizumab pegol oraz wedolizumab), ale również azatioprynę/6-merkaptopurynę, metotreksat, a także schematy złożone, jak infliksimab w połączeniu z azatiopryną lub metotreksatem. W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyłącznie wyniki dla porównań leków biologicznych, bez uwzględniania innych schematów leczenia, w tym terapii łączonych. Autorzy wykazali istotne statystycznie większe ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w przypadku zastosowania certolizumabu pegol, w porównaniu ze stosowaniem infliksimabu: OR=3,10 [95% CrI: 1,70-5,80]), natomiast dla porównania adalimumabu i wedolizumabu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w tym zakresie.

W przypadku pozostałych porównań wykazano istotne statystycznie mniejsze ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w wyniku podania certolizumabu pegol oraz infliksimabu, w porównaniu z podaniem adalimumabu (odpowiednio: OR=0,55 [95% CrI: 0,32-0,93]; OR=0,18 [95% CrI: 0,09-0,34]) oraz infliksimabu względem wedolizumabu: OR=0,24 [95% CrI: 0,12-0,51]). Z kolei porównanie

certolizumabu pegol i wedolizumabu nie wykazało istotnych statystycznie różnic w analizowanym zakresie [11].

Z kolei w badaniu Vickers i wsp. [17] do metaanalizy sieciowej włączono osiem badań z randomizacją dotyczących zastosowania infliksimabu, adalimumabu, golimumabu oraz wedolizumabu w subpopulacji pacjentów chorych na WZJG (populacja chorych uprzednio nieleczonych preparatami z grupy inhibitorów TNF oraz pacjentów po niepowodzeniu leczenia wcześniej zastosowanymi inhibitorami TNF). Autorzy opracowania również przeprowadzili względną ocenę bezpieczeństwa jedynie w zakresie rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Z powodu braku danych ocena innych punktów końcowych nie była możliwa w ramach metaanalizy sieciowej. Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść zastosowania wedolizumabu, w porównaniu z adalimumabem w fazie indukcji OR=0,00 [95% CrI: 0,00-0,19]. Z kolei w fazie podtrzymania również w przypadku wedolizumabu wykazano istotne statystycznie lepsze wyniki w zakresie rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w porównaniu z adalimumabem (OR=0,14 [95% CrI: 0,02-0,67]) i golimumabem (OR=0,21 [95% CrI: 0,03-0,99]) [17].

Mei i wsp [18] przeprowadził metaanalizę sieciową badań z randomizacją w zakresie oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa w celu wykazania wyższości infliksimabu w porównaniu z innymi lekami biologicznymi (adalimumab, golimumab, wedolizumab) stosowanymi w leczeniu pa-

cjentów chorych na WZJG. Autorzy przeprowadzili ocenę profilu bezpieczeństwa jedynie w zakresie ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, nie wykazując istotnych statystycznie różnic między lekami biologicznymi.

Powyżej przedstawione opracowania [11,17,18] nie dostarczają wyników, które pozwoliłyby na wyciągnięcie kompleksowych wniosków dotyczących profilu bezpieczeństwa leków biologicznych stosowanych w leczeniu NChZJ. Należy zaznaczyć, że zastosowa-

**Analiza rang może sugerować, że wedolizumab jest prawdopodobnie najbezpieczniejszą opcją terapeutyczną w fazie indukcji.**

nie metaanalizy sieciowej pozwala wyłącznie na porównanie wielu interwencji medycznych w ramach jednego modelu, a interpretacja wyników możliwa jest jedynie między poszczególnymi porównaniami. Metaanaliza sieciowa nie pozwala na wyciągnięcie wniosków, która z analizowanych interwencji jest najbezpieczniejsza.

W celu uzyskania bardziej konkretnych wniosków z porównań należy przeprowadzić dodatkową analizę (również w ramach metaanalizy sieciowej), umożliwiającą oszacowanie prawdopodobieństwa „zajęcia” pierwszego, drugiego i kolejnego miejsca w rankingu bezpieczeństwa leków – co określa się mianem analizy rang. W sytuacji gdy występują nieznaczące różnice w efektach klinicznych między interwencjami, decyzja o właściwym wyborze terapii jest utrudniona. We właściwym wyborze terapii może bardzo przydać się rankingowanie dostępnych opcji terapeutycznych [22,23]. Analiza rang pozwala, poprzez analizę statystyczną, na przypisanie określonego prawdopodobieństwa oce-

nianym interwencjom w ramach konkretnego ocenianego punktu końcowego, tj. w przypadku oceny trzech interwencji analiza *rang* określa prawdopodobieństwo zajęcia pierwszego, drugiego oraz kolejnych miejsc dla każdej z ocenianych farmakoterapii. W efekcie mamy możliwość uszeregowania interwencji i wskazania prawdopodobnej kolejności w rankingu – co pozwala określić, która z interwencji jest najbezpieczniejsza czy najbardziej skuteczna. Należy podkreślić, że analiza *rang* dostarcza jedynie wyników teoretycznych bazujących na analizie statystycznej i do interpretacji tych wyników należy podchodzić z ostrożnością, a znacznie bardziej wiarygodnych wyników mogłyby dostarczyć jedynie badania kliniczne, obejmujące bezpośrednio porównania między ocenianymi lekami.

Jak wspomniano wcześniej, zidentyfikowano tylko trzy opracowania [19-21], które w sposób kompleksowy oceniają profil bezpieczeństwa leków biologicznych względem siebie przy zastosowaniu metaanalizy sieciowej z uwzględnieniem analizy *rang*. Należy podkreślić, że autorzy prac [19-21] do analizy włączyli zarówno główne punkty końcowe z zakresu profilu bezpieczeństwa, jak: zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane, zakażenia, ciężkie zakażenia, rezygnację z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, reakcje w miejscu podania leku; jak również poszczególne działania niepożądane: ból głowy, ból brzucha, ból stawów, nudności, gorączka, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, kaszel, zakażenia górnych dróg oddechowych.

**W odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem prawdopodobnie najbezpieczniejszą terapią jest wedolizumab.**

W przeglądzie systematycznym opracowanym przez Moćko i wsp. [19], dotyczącym oceny bezpieczeństwa leków biologicznych u pacjentów chorych na WZJG, analizą objęto siedem badań z randomizacją dotyczących stosowania infliksimabu, adalimumabu, golimumabu oraz wedolizumabu. Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona oddzielnie dla fazy indukcji (okres obserwacji 6-8 tygodni) oraz dla fazy podtrzymania (52-54 tygodnie obserwacji). Wykazano brak istotnych statystycznie różnic między ocenianymi lekami biologicznymi, zarówno w fazie indukcji, jak i fazy podtrzymania, dla wszystkich analizowanych punktów końcowych. W niniejszym opracowaniu analizę *rang* ograniczono do oceny wyłącznie głównych punktów końcowych. Uwzględniona analiza *rang* może sugerować, że wedolizumab jest prawdopodobnie najbezpieczniejszą opcją terapeutyczną w fazie indukcji, natomiast infliksimab w fazie podtrzymania. Szczegółowa analiza pozwoliła na oszacowanie, że wedolizumab prawdopodobnie jest najbezpieczniejszą terapią w fazie indukcji w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych czy zakażenia (prawdopodobieństwo, że wedolizumab jest najbezpieczniejszą opcją terapeutyczną, tj. prawdopodobieństwo bycia na pierwszym miejscu w rankingu bezpieczeństwa wyniosło odpowiednio: 71%, 54% oraz 46%). Z kolei w fazie podtrzymania infliksimab charakteryzował się największym prawdopodobieństwem bycia najbezpieczniejszą terapią w zakresie ryzyka wystąpienia poważ-

nych zdarzeń niepożądanych (53%), rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (42%), poważnych zakażeń (52%) czy reakcji w miejscu podania leku (50%). Warto zaznaczyć, że w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem prawdopodobnie najbezpieczniejszą terapią jest wedolizumab (34%) [19].

Kolejna analiza opracowana przez Moćko i wsp. [20] obejmowała przegląd systematyczny medycznych baz danych wraz z przeprowadzeniem metaanalizy sieciowej w populacji chorych na ChLC. Uwzględniono 10 badań z randomizacją dotyczących zastosowania infliksimabu, adalimumabu, wedolizumabu, certolizumabu pegol oraz ustekinumabu. Również ta metaanaliza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie analizowanych punktów końcowych, zarówno w fazie indukcji, jak i podtrzymania, co wskazuje na zbliżony profil bezpieczeństwa ocenianych leków biologicznych. Analiza *rang* pozwala stwierdzić, że wedolizumab prawdopodobnie jest najbezpieczniejszą terapią w fazie indukcji, natomiast w przypadku fazy podtrzymania jest nią prawdopodobnie adalimumab. Szczegółowa analiza sugeruje, że w fazie indukcji wedolizumab prawdopodobnie jest najbezpieczniejszą terapią (największe prawdopodobieństwo bycia najbezpieczniejszą terapią), biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych i poważnych zdarzeń niepożądanych (odpowiednio 55% i 44%). Z kolei rozpatrując ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych czy

ryzyko wystąpienia zakażenia, najbezpieczniejszym lekiem biologicznym spośród analizowanych jest prawdopodobnie ustekinumab. Jedyne w przypadku ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem i reakcji w miejscu podania analiza *rang* sugeruje, że wedolizumab jest terapią najbezpieczniejszą. W przypadku fazy podtrzymania prawdopodobnie adalimumab jest lekiem najbezpieczniejszym w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (45%), poważnych zdarzeń niepożądanych (82%), zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia (85%), poważnych zakażeń (42%) czy reakcji w miejscu podania (51%). Jedyne w przypadku ryzyka wystąpienia zakażenia za najbezpieczniejszy lek można prawdopodobnie uznać infliksimab (32%) [20].

Kolejna zidentyfikowana praca opracowana przez Moćko i wsp. [21] dotyczyła porównawczej oceny leków biologicznych, tj. infliksimabu, adalimumabu, golimumabu, certolizumabu pegol oraz wedolizumabu, w populacji pacjentów chorych na NChZJ. Autorzy dokonali agregacji wyników z zakresu profilu bezpieczeństwa dla badań dotyczących chorych na WZJG i ChLC w ramach jednego modelu metaanalizy sieciowej. Wyniki zostały przedstawione oddzielnie dla średniego okresu obserwacji (20-30 tygodni) oraz długiego okresu obserwacji ( $\geq 52$  tygodnie). Do analizy włączono łącznie 16 badań z randomizacją, w tym 7 badań, które obejmowały chorych na WZJG oraz dziewięć badań, do których włączono chorych na ChLC. Z uwagi na ograniczone

**Infliksimab jest prawdopodobnie najbezpieczniejszą terapią w średnim, jak i w długim okresie obserwacji.**



dane możliwe było przeprowadzenie meta-analizy sieciowej dla średniego okresu obserwacji dla porównania infliksimabu i certolizumabu pegol, natomiast w dłuższym okresie obserwacji dla infliksimabu, adalimumabu, golimumabu oraz wedolizumabu. W toku przeprowadzonej szczegółowej analizy autorzy wykazali istotne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu podania leku w przypadku zastosowania certolizumabu pegol, w porównaniu z infliksimabem w fazie indukcji (OR=0,10 [95% CrI: 0,02-0.61]). Analiza *rang* w zakresie ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu podania wskazuje na 99% prawdopodobieństwo, że certolizumab pegol jest najbezpieczniejszą opcją terapeutyczną.

W pozostałych analizowanych punktach końcowych nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa leków biologicznych, zarówno w średnim, jak i w długim okresie obserwacji. Analiza prawdopodobieństwa bycia najbezpieczniejszą opcją tera-

peutyczną pozwoliła szacować, że infliksimab jest prawdopodobnie najbezpieczniejszą terapią w średnim, jak i w długim okresie obserwacji. W średnim okresie obserwacji certolizumab pegol należy rozpatrywać jako prawdopodobnie najbezpieczniejszy w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (prawdopodobieństwo bycia najbezpieczniejszym lekiem 45%) oraz infliksimab w zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych (89%). Wykazano, że infliksimab w długim okresie obserwacji jest prawdopodobnie najbezpieczniejszą opcją tera-

peutyczną, biorąc pod rozwagę ryzyko wystąpienia zakażenia (23%), poważnego zakażenia (49%), zakażenia wymagającego leczenia przeciwbakteryjnego (18%). W przypadku ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych i rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w długim okresie leczenia, należy rozpatrywać adalimumab jako lek prawdopodobnie najbezpieczniejszy [21].

## Wnioski i dyskusja

Przeprowadzony przegląd aktualnego stanu wiedzy w zakresie względnej oceny profilu bezpieczeństwa wykazał bardzo niewielką liczbę opracowań dotyczących omawianego zagadnienia. Co więcej, zaledwie trzy

prace [19-21] zawierają szczegółową analizę profilu bezpieczeństwa leków biologicznych w ocenianych wskazaniach. Warto również podkreślić, że w zidentyfikowanych pracach jako metodę analityczną zastosowano me-

taanalizę sieciową, która jest ciągle nowatorską i obiecującą techniką analityczną. Względna ocena leków biologicznych wymaga przeprowadzenia rankingowania bezpieczeństwa terapii, co również stanowi innowacyjną oraz obiecującą metodę badawczą. Warto zaznaczyć, że tylko w trzech pracach [19-21] spośród pięciu odnalezionych w trakcie przeglądu medycznych baz danych przedstawiono wyniki takich oszacowań.

W zidentyfikowanych pracach generalnie wykazano brak istotnych różnic między lekami biologicznymi stosowanymi w lecze-

**Leki biologiczne to terapie innowacyjne stosowane od relatywnie krótkiego czasu, a co za tym idzie aktualnie dostępne badania dotyczą zbyt krótkich okresów obserwacji, by objąć pełny zakres zdarzeń niepożądanych.**



niu NChZJ. Powyższe wnioski mogą wynikać z ograniczeń, jakie niesie ze sobą zastosowanie metaanalizy sieciowej lub też z niewielkiej liczby dostępnych badań klinicznych, a także z ograniczonej liczebności uczestników tych badań, co w analizie profilu bezpieczeństwa odgrywa istotne znaczenie. Warto również podkreślić, że leki biologiczne to terapie innowacyjne stosowane od relatywnie krótkiego czasu, a co za tym idzie aktualnie dostępne badania dotyczą zbyt krótkich okresów obserwacji, by objąć pełny zakres zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem tych leków. Reasumując, przeprowadzona analiza, w szczególności wyniki omówionych prac [19-21], dostarczają brakujących danych dotyczących względnej oceny leków biologicznych stosowanych w leczeniu NChZJ. Należy mieć na uwadze konieczność przeprowadzenia dalszych badań, jak i analiz celem potwierdzenia uzyskanych wyników. © ®

#### Piśmiennictwo:

1. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2004;53(Suppl 5):V1-16.
2. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011;365(18):1713-25.
3. Gubernatorova EO, Tumanov AV. Tumor necrosis factor and lymphotoxin in regulation of intestinal inflammation. *Biochemistry (Moscow)* 2016;81(11):1309-25.
4. Bartnik W. Choroby jelita grubego. W: Gajewski P. (red.) *Interna Szczeklika – Podręcznik chorób wewnętrznych*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016; 1010-23.
5. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, i wsp. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140(6):1785-94.
6. Hagan M, Cross RK. Safety of vedolizumab in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(9):1473-9.
7. Huoponen S, Blom M. A systematic review of the cost-effectiveness of biologics for the treatment of inflammatory bowel diseases. *PLoS One* 2015;10(12):e0145087.
8. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, i wsp. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012;380(9853): 1606-19.
9. Androulakis I, Zavos C, Christopoulos P, i wsp. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(47):13205-11.
10. Singh S, Garg SK, Pardi DS, i wsp. Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(12):1621-35.

Całość piśmiennictwa dostępna w redakcji.

Oddano do publikacji: 18.01.2017, Copyright© Medyk Sp. z o.o.

mail: pawel.mocko@doctoral.uj.edu.pl.

**PORTAL DLA LEKARZY**  
**gabinetprywatny.pl**



leczenie



nauka



praktyka