

# WZGLĘDNE BEZPIECZEŃSTWO LEKÓW BIOLOGICZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU CHOROÓB ZAPALNYCH JELIT

## *THE RELATIVE SAFETY OF BIOLOGIC DRUGS USED IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES*

Paweł Moćko

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

DOI: <https://doi.org/10.20883/ppnoz.2018.21>

### 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 przyczynić się do rozwoju nowotworów.

Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy w odniesieniu do porównania między sobą profilu bezpieczeństwa poszczególnych leków biologicznych stosowanych w leczeniu NChZJ. W wyniku przeglądu literatury zidentyfikowano pięć opracowań dotyczących porównania profilu bezpieczeństwa poszczególnych leków biologicznych między sobą: dwa opracowania na podstawie badań przeprowadzonych 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, a 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 five studies relating to comparison of the safety profile of the biologic drugs: two 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.

## Wstęp

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 [1–5]. NChZJ obejmują przewlekłe zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które charakteryzują się okresami aktywności i remisji choroby [6, 7]. WZJG opisywane jest jako rozla-

ny nieswoisty proces zapalny błony śluzowej odbytnicy i okrężnicy lub odbytu, co w konsekwencji prowadzi do powstania owrzodzeń. Z kolei ChLC jest pełnościennym, 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 wynosi około 5 przypadków na 100 000 mieszkańców na rok, natomiast w przypadku ChLC wynosi ona około 10–20 przypadków na 100 000 mieszkańców na rok [4]. Zarówno WZJG, jak i ChLC występują najczęściej w krajach wysoko rozwiniętych północnej i zachodniej Europy oraz północnej Ameryki [1, 2, 4, 8]. Największa zachorowalność na NChZJ występuje między 2. a 4. dekadą życia [9]. Szczyt zachorowań na WZJG obserwuje się, w zależności od źródła, między 15. a 40. rokiem życia, niezależnie od płci. Warto również zaznaczyć, że drugi szczytowy okres przypada na 50.–70. rok życia [1, 2, 4]. ChLC nieznacznie częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn i rozwija się między 15. a 25. rokiem życia [2, 4].

W leczeniu NChZJ stosuje się różne opcje terapeutyczne, takie jak: konwencjonalne terapie oparte na aminosalicylanach, glikokortykosteroidach czy lekach immunosupresyjnych, jak również nowoczesne leki biologiczne [4]. Leczenie biologiczne uwzględnia m.in. tzw. czynniki martwicy nowotworu (ang. *anti-tumor necrosis 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, które powodują stan zapalny charakterystyczny dla WZJG czy ChLC [10–12]. Innym lekiem biologicznym jest ustekinumab, dopuszczony do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych w leczeniu ChLC – jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, 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 wskazują Andersen i wsp. [14], korzyści ze stosowania leków biologicznych są niezaprzeczone, przy czym występują poważne obawy związane z możliwością wystąpienia zdarzeń niepożądanych [14]. Biorąc pod uwagę mechanizm działania czynników biologicznych (anty-TNF), leki te mogą zmniejszać odporność układu im-

munologicznego 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). Stosowanie leków biologicznych może również powodować wznowę utajonej gruźlicy [14–16]. Co więcej, niektórzy autorzy sugerują, że leki biologiczne mogą przyczyniać się do rozwoju nowotworów (łagodnych, złośliwych i nieokreślonych, w tym torbieli i polipów) i chłoniaków niezaradcnych (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].

### Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy w odniesieniu do porównania między sobą (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 wtórczych (przeglądów systematycznych z metaanalizami sieciowymi (ang. *network meta-analysis* – NMA)) umożliwiających względną ocenę profilu bezpieczeństwa leków biologicznych stosowanych w leczeniu NChZJ. Analizą objęto leki biologiczne 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 do spraw 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).

Do analizy włączono wszystkie odnalezione opracowania, niezależnie od statusu i daty publikacji. W pierwszej kolejności dokonano analizy tytułów oraz streszczeń badań, na podstawie których opracowano wstępną listę publikacji spełniających kryteria włączenia. Następnym krokiem było przeprowadzenie selekcji na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności opisywanych wyników.

## Wyniki

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

W wyniku dogłębnej analizy zidentyfikowanych opracowań stwierdzono, że jedynie trzy prace [18–20] przedstawiają pełną analizę profilu bezpieczeństwa leków biologicznych. W pozostałych dwóch opracowaniach [11, 17] 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.

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 między sobą, 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 istotnie 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].

Powyżej przedstawione opracowania [11, 17] nie dostarczają wyników, które pozwoliłyby na wyciągnięcie kompleksowych wniosków dotyczących profilu bezpieczeństwa leków biologicznych stosowanych w leczeniu NChZJ. Należy zaznaczyć, że zastosowanie 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 tzw. analizy rang. W sytuacji gdy występują nieznaczne 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 [21, 22]. Analiza rang pozwala, poprzez analizę statystyczną, na przypisanie określonego prawdopodobieństwa ocenianym 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 np., która z interwencji jest najbezpieczniejsza czy najbardziej skuteczna. Należy podkreślić, że analiza rang dostarcza jedynie wyników teoretycznych bazujących na analizie statystycznej i przy interpretacji tych wyników trzeba 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 [18–20], które w sposób kompleksowy oceniają profil bezpieczeństwa leków biologicznych względem siebie przy zastosowaniu metaanalizy sieciowej z uwzględnieniem analizy rang. Należy podkreślić, że autorzy prac [18–20] 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, gorączkę, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, kaszel, zakażenia górnych dróg oddechowych.

W przeglądzie systematycznym opracowanym przez Moćko i wsp. [18] 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 w fazie 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 poważnych 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%) [18].

Kolejna analiza opracowana przez Moćko i wsp. [19] obejmowała przegląd systematyczny medycznych baz danych wraz z przeprowadzeniem metaanalizy sieciowej w populacji chorych na ChLC. Uwzględniono dziesięć 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 w fazie 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, 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. Jedynie 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%). Jedynie w przypadku ryzyka wystąpienia zakażenia za najbezpieczniejszy lek można prawdopodobnie uznać infliksimab (32%) [19].

Kolejna zidentyfikowana praca opracowana przez Moćko i wsp. [20] dotyczyła porównawczej oceny leków biologicznych, tj. infliksimabu, adalimumabu, golimumabu, certolizumabu pegol oraz wedolizumabu, w populacji pacjentów chorych na NChZJ. Autorzy dokonali agregacji

cji wyników z zakresu profilu bezpieczeństwa dla badań dotyczących chorych na WZJG i ChLC w ramach jednego modelu metaanalizy sieciowej. Wyniki zostały przedstawione oddzielnie dla krótkiego okresu obserwacji (20–30 tygodni) oraz długiego okresu obserwacji ( $\geq 52$  tygodnie). Do analizy włączono łącznie szesnaście badań z randomizacją, w tym siedem badań, które obejmowały chorych na WZJG, oraz dziewięć badań, do których włączono chorych na ChLC. Z uwagi na ograniczone dane możliwe było przeprowadzenie metaanalizy sieciowej dla krótkiego 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 istotnie 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 krótkim, jak i w długim okresie obserwacji. Analiza prawdopodobieństwa bycia najbezpieczniejszą opcją terapeutyczną pozwoliła szacować, że infliksimab jest prawdopodobnie najbezpieczniejszą terapią tak w krótkim, jak i w długim okresie obserwacji. W krótkim okresie obserwacji certolizumab pegol należy rozpatrywać jako prawdopodobnie najbezpieczniejszy w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (prawdopodobieństwo bycia najbezpieczniejszym lekiem wynosiło 45%), poważanych zdarzeń niepożądanych (89%). Wykazano, że infliksimab w długim okresie obserwacji jest prawdopodobnie najbezpieczniejszą opcją terapeutyczną, biorąc pod uwagę 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 [20].

## 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 [18–20] zawierają szczegółową analizę profilu bezpieczeństwa

leków biologicznych w ocenianych wskazaniach. Warto również podkreślić, że w zidentyfikowanych pracach jako metodę analityczną zastosowano metaanalizę 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 [18–20] 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 leczeniu 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 ma 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 [18–20], dostarczają brakujących danych dotyczących względnej oceny leków biologicznych stosowanych w leczeniu NchZJ. Należy mieć na uwadze konieczność przeprowadzenia dalszych badań i analiz celem potwierdzenia uzyskanych wyników.

## Oświadczenia

### Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

### Źródła finansowania

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

## 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): 1713–1725.
3. Gubernatorova EO, Tumanov AV. Tumor necrosis factor and lymphotoxin in regulation of intestinal inflammation. *Biochemistry (Mosc)*. 2016; 81(11): 1309–1325.
4. Bartnik W. Choroby jelita grubego. (W:) Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2016. 1010–1023.
5. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011; 140(6): 1785–1794.

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): 1473–1479.
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 et al. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2012; 380(9853): 1606–1619.
9. Androulakis I, Zavos C, Christopoulos P et al. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(47): 13205–13211.
10. Singh S, Garg SK, Pardi DS et al. 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): 1621–1635.
11. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015; 148(2): 344–354.
12. Jin Y, Lin Y, Lin LJ et al. Meta-analysis of the effectiveness and safety of vedolizumab for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(20): 6352–6360.
13. Salomon J, Szepietowski J. Ustekinumab – nowy lek biologiczny w leczeniu łuszczycy. *Przegl Dermatol.* 2010; 97: 61–67.
14. Andersen NN, Jess T. Risk of infections associated with biological treatment in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(43): 16014–16019.
15. Nanau RM, Cohen LE, Neuman MG. Risk of infections of biological therapies with accent on inflammatory bowel disease. *J Pharm Pharm Sci.* 2014; 17(4): 485–531.
16. D'Haens G. Risks and benefits of biologic therapy for inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2007; 56(5): 725–732.
17. Vickers AD, Ainsworth C, Mody R et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of biologics in the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis. *PLoS One.* 2016; 11(10): e0165435.
18. Moćko P, Kawalec P, Pilc A. Safety profile of biologic drugs in the therapy of ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2016; 36(8): 870–879.
19. Moćko P, Kawalec P, Pilc A. Safety profile of biologic drugs in the therapy of Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis. *Pharmacol Rep.* 2016; 68(6): 1237–1243.
20. Moćko P, Kawalec P, Pilc A. Safety profile of biologic drugs in the treatment of inflammatory bowel diseases: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig.* 2017; 37(1): 25–37.
21. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analysis of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med.* 2015; 162(11): 777–784.
22. Wu HY, Huang JW, Lin HJ et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *BMJ.* 2013; 347: 6008.

Zaakceptowano do edycji: 2018-04-26  
Zaakceptowano do publikacji: 2018-05-14

**Adres do korespondencji:**

Paweł Moćko  
Zakład Gospodarki Lekiem, Instytut Zdrowia Publicznego  
Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński –  
– Collegium Medicum w Krakowie  
ul. Grzegórzecka 20  
31-531 Kraków  
tel.: 12 424 13 90  
fax: 12 421 74 47  
e-mail: pawel.mocko@doctoral.uj.edu.pl