

PAWEŁ MOĆKO¹, PAWEŁ KAWALEC¹, ANDRZEJ PILC²

Choroby zapalne jelit jako problem zdrowia publicznego – przegląd piśmiennictwa

Inflammatory bowel diseases (IBD) as public health problem – review of the literature

¹Zakład Gospodarki Lekiem, Instytut Zdrowia Publicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Kraków

²Zakład Neurobiologii, Instytut Farmakologii, Polska Akademia Nauk, Kraków

KEYWORDS

Crohn's disease, CD, ulcerative colitis, UC, biological agents

SUMMARY

The number of patients with inflammatory bowel disease, both in Poland and in the world is growing rapidly in recent years, and becoming an increasing problem of medical, social and economic. The group of inflammatory bowel diseases include Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). We conduct a review of the available literature by searching a medical databases. We included a trials that compared efficacy and safety of drugs funded in Poland in the treatment of CD and UC, i.e. infliximab and adalimumab, and other modern biological agents available in the world (certolizumab pegol, vedolizumab, etrolizumab, ustekinumab, adalimumab). Results of the review showed higher efficiency of analyzed drugs compared with placebo on the patient clinically relevant endpoints, i.e. responses to treatment (induction phase and maintain phase) and clinical remission (induction phase and maintain phase). A choice of a treatment method should be preceded by an analysis of the specific case in order to give optimal results. What's more in this paper also provides information about the available drug treatment programs of inflammatory bowel disease in Poland and the costs associated with the refund of these drugs.

CHOROBY ZAPALNE JELIT JAKO PROBLEM ZDROWIA PUBLICZNEGO

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) to schorzenia, w przebiegu których występują chroniczne stany zapalne przewodu pokarmowego. Ich uwarunkowania nie są do końca poznane, wiadomo jednak, że w patogenezie stanu chorobowego rolę odgrywa podłoże immunologiczne, genetyczne oraz środowiskowe (1). Możliwe, że powstawanie choroby indukowane jest zachodzącymi reakcjami pomiędzy tymi czynnikami. Niektóre źródła podają, że brane pod uwagę są również czynniki alergiczne, zakażenia bakteryjne oraz wirusowe (2). Do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit zalicza się chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) (1). Pomimo że są to dwie odrębne choroby, różnicowanie ich czasem sprawia trudności klinicytom i wymaga wnikliwej analizy objawów klinicznych, badań endoskopowych

i radiologicznych oraz obrazu histopatologicznego. Czasem nie jest możliwe zakwalifikowanie przypadku do żadnej z tych chorób. Taka sytuacja ma miejsce u około 10-15% diagnozowanych pacjentów. Wówczas klasyfikuje się ich do grupy: nieokreślone zapalenie okrężnicy (ang. *indeterminate colitis*) (3).

Genetyczne uwarunkowania choroby są obiektem stałego zainteresowania naukowców. Doniesienia z badań nad tym zagadnieniem wskazują, że nawet około 35 genów może mieć wpływ na wystąpienie zmian chorobowych. Dowiedziono, że posiadanie krewnego w pierwszej linii, który choruje na jedną z NChZJ, zwiększa ryzyko zachorowania, przy czym ryzyko to jest większe w przypadku ChLC. Obecny stan wiedzy nie jest jednak jeszcze wystarczający, aby opracować i wykorzystywać testy genetyczne w diagnostyce NChZJ (1). Być może w przyszłości będą miały one większy udział w postawieniu szybkiej i trafnej diagnozy.

W zakresie czynników środowiskowych zauważono zależność pomiędzy stopniem rozwoju i uprzemysłowienia kraju a częstością występowania NChZJ. W krajach bardziej rozwiniętych notuje się więcej zachorowań (1). W przypadku WZJG pojawiają się też informacje o jego częstszym występowaniu na obszarach miejskich w porównaniu z wiejskimi (4). Elementami, które mogą wpływać na stan mikroflory jelitowej i układu odpornościowego, są: higiena, spożywanie świeżej i niezanieczyszczonej żywności, szczepionki, a także wiek pierwszego narażenia na patogeny układu pokarmowego (5).

Udział układu immunologicznego w powstawaniu choroby jest kolejnym zagadnieniem badanym przez specjalistów. Badania dowodzą, że w przebiegu NChZJ ma miejsce zaburzona regulacja limfocytów T pomocniczych. Limfocyty te produkują cytokiny, takie jak: interferon γ , interleukiny czy czynnik martwicy nowotworu α (ang. *tumor necrosis factor* – TNF- α). Ten ostatni ma zasadnicze znaczenie w inicjowaniu stanu zapalnego jelita, bierze też udział w stymulacji produkcji enzymów, które uczestniczą w uszkodzeniu śluzówki jelitowej (1).

Dane epidemiologiczne wskazują, że najwyższą częstość występowania NChZJ notuje się w Ameryce Północnej i Europie Północnej (6). W krajach Unii Europejskiej zapadalność na ChLC wynosi 5 nowych przypadków na 100 tys. ludności rocznie (7). Dane statystyczne dotyczące liczby zachorowań na ChLC w Polsce są dostępne dzięki Krajowemu Rejestrowi Choroby Leśniowskiego-Crohna, który został utworzony w 2005 roku. Obecnie w zbieraniu danych uczestniczą 93 ośrodki, a zarejestrowanych pacjentów jest blisko 6 tys. (8). W przypadku WZJG zapadalność w Europie wynosi około 10 nowych przypadków na 100 tys. ludności rocznie (9). Dostępne dane wskazują, że liczba nowych zachorowań na WZJG pozostaje na stałym poziomie, a w przypadku ChLC notuje się tendencję wzrostową (10).

Dalsze badania nad patogenezą NChZJ niewątpliwie są potrzebne, by w przyszłości możliwe było przyjęcie standardu w diagnostyce tych przewlekłych schorzeń, które pomimo iż nie są jednostkami chorobowymi bezpośrednio zagrażającymi życiu, to w znacznym stopniu obniżają jakość życia osób chorych i utrudniają im normalne funkcjonowanie w społeczeństwie.

WZJG to przewlekły stan zapalny błony śluzowej jelita grubego, przebiegający z okresami remisji i nawrotów. Zmiany obejmują odbytnicę lub odbytnicę i okrężnicę. Choroba objawia się najczęściej biegunką, której towarzyszy również świeża krew. Do pozostałych symptomów chorobowych zalicza się: bóle brzucha, gorączkę, odwodnienie, niedożywienie oraz niedokrwistość. Najwięcej zachorowań notuje się wśród ludzi młodych – między 20. a 40. r.ż. W diagnostyce choroby wykorzystywane są: obraz kliniczny, histopatologiczny i wyniki badań endoskopowych (9). Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego powinno być dostosowane do indywidualnego przebiegu choroby u danego pacjenta. Przy wyborze optymalnej terapii, należy wziąć pod uwagę wiele czynników.

Nieodzwonne jest określenie aktywności choroby i stopnia zaawansowania zmian zapalnych. Leczenie może mieć formę farmakoterapii lub interwencji chirurgicznej, której wymaga ostatecznie około 20-30% pacjentów (4). Do oceny aktywności choroby służy skala Mayo. Ocena dokonywana jest w czterech domenach: częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, zmiany endoskopowe oraz ocena przez lekarza prowadzącego. Jest ona wiarygodnym narzędziem oceny remisji choroby lub klinicznej poprawy stanu zdrowia chorego.

ChLC w swoim przebiegu może zajmować każdy odcinek przewodu pokarmowego (w odróżnieniu od WZJG) oraz obejmuje wszystkie warstwy jelita cienkiego. Objawy choroby obejmują: biegunkę wraz z krwią i śluzem, bóle brzucha, wzdęcia, osłabienie, gorsze samopoczucie, brak apetytu, wymioty i nudności, a także ból w okolicy odbytu. Choroba najczęściej rozpoznawana jest między 15. a 25. r.ż. (10). Pacjenci cierpiący na ChLC powinni rzucić palenie tytoniu, ponieważ pogarsza to przebieg choroby oraz odpowiedź na leczenie (11). Takie skutki obserwuje się również podczas stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz doustnych środków antykoncepcyjnych. Więcej zachorowań notuje się wśród kobiet niż mężczyzn (12). Tak jak w przypadku ChLC, wybór leczenia powinien być poprzedzony analizą konkretnego przypadku choroby, by dać optymalne efekty. Wskaźnikiem używanym do oceny nasilenia choroby jest indeks aktywności choroby (Crohn's Disease Activity Index – CDAI), który obejmuje 8 kryteriów: liczbę wodnistych lub luźnych stolców, nasilenie bólów brzucha, ogólne samopoczucie, objawy pozajelitowe, stosowanie leków przeciwbiegunkowych, wartość hematokrytu i masę ciała. Zakres wartości indeksu CDAI wynosi od 0 do 600 punktów (13).

LECZENIE BIOLOGICZNE NIESWOISTYCH CHOROBY ZAPALNYCH JELIT W POLSCE

Leki biologiczne są produktami biofarmaceutycznymi, wytwarzanymi w trakcie procesów biotechnologicznych. Wyróżnia się trzy grupy leków biologicznych. Do pierwszej należą blokery receptorów cytokinowych, drugą stanowią białka, które naśladują czynność prawidłowych ludzkich białek. Trzecia to przeciwciała monoklonalne. Leki biologiczne to zatem m.in. szczepionki, hormony wzrostu, cytokiny, alergeny, antytoksyny, rekombinowane białka terapeutyczne, krew oraz preparaty krwipochodne (14). Przeciwciała monoklonalne są białkami, które rozpoznają inne swoiste białka i wiążą się z nimi. Omówione poniżej leki biologiczne wiążą się ze swoistym białkiem (czynnik martwicy nowotworu – TNF- α), które występuje w zwiększonym stężeniu w chorobach zapalnych, takich jak ChLC czy WZJG. Postęp, jaki dokonał się w zakresie biotechnologii, pozwolił na wykorzystywanie leków biologicznych w terapii wielu różnych schorzeń. W przypadku omawianych NChZJ to właśnie przeciwciała monoklonalne mają zastosowanie terapeutyczne.

Infliksimum jest chimerowym, ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG₁, wytwarzanym z rekombinowanej linii komórkowej. Wykazuje on powinowactwo do rozpuszczalnej i transbłonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu (15). W Europie lek ten został dopuszczony do obrotu w 1999 roku. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL), jest wskazany do leczenia umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci ChLC u dorosłych i młodzieży w wieku 6-17 lat. Wskazaniem jest również umiarkowana lub ciężka (a w przypadku młodzieży 6-17 lat tylko ciężka) czynna postać WZIG (16). W chwili obecnej oryginalny lek Remicade® zawierający substancję czynną infliksimum ma swoje zamienniki w postaci leków biopodobnych. Inflectra® i Remsima® są już dostępne w ramach programów lekowych refundowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ).

Pierwsze badanie kontrolowane za pomocą placebo, wykazujące skuteczność infliksimum w leczeniu ChLC, zostało opublikowane w 1997 roku. Do badania zakwalifikowano 108 osób z umiarkowaną i ciężką ChLC oporną na leczenie. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej placebo i do trzech grup otrzymujących infliksimum w dawkach: 5, 10 i 20 mg/kg m.c. Po czterech tygodniach od podania leku odpowiedź kliniczną uzyskano odpowiednio u 81, 50 i 64% badanych. W grupie placebo kliniczną odpowiedź zaobserwowano u 17% badanych. Remisja kliniczna wystąpiła u 33% badanych otrzymujących infliksimum i u 4% w grupie placebo. Po 12 tygodniach od podania leku remisja została utrzymana u 41% pacjentów w grupie eksperymentalnej i u 12% w grupie placebo ($p < 0,001$). Wyniki powyższego badania udowodniły skuteczność infliksimum w indukcji remisji umiarkowanej i ciężkiej ChLC opornej na leczenie (17). Z kolei inne zidentyfikowane badanie miało na celu ocenę skuteczności podawania dawek podtrzymujących w utrzymaniu choroby w remisji. Do badania zakwalifikowano 73 osoby, u których w poprzednim badaniu zaobserwowano odpowiedź kliniczną na leczenie. Chorych tych przydzielono w sposób losowy do grupy placebo i do grupy otrzymującej infliksimum w dawce 10 mg/kg m.c. co 8 tyg. przez 44 tyg. Po tym okresie u 52,9% badanych choroba pozostawała w remisji (w grupie placebo u 20%, $p = 0,013$), a u 62% utrzymywała się odpowiedź na leczenie (w grupie placebo u 37%, $p = 0,160$) (18). Wyniki obu badań dowodzą skuteczności stosowania infliksimum w leczeniu ChLC w dawkach 5-20 mg/kg m.c. oraz w podtrzymaniu odpowiedzi na leczenie i remisji choroby (ang. *relative benefit* (RB) > 1 ; ang. *relative benefit increase* (RBI) > 0). Długotrwałe leczenie pacjentów z ChLC wykazało skuteczność oraz dobrą tolerancję infliksimum, co jest istotne dla chorych nieodpowiadających na leczenie konwencjonalne.

Kolejnym badaniem, które oceniało skuteczność leczenia podtrzymującego, było badanie o akronimie ACCENT I. W badaniu wzięto udział 573 pacjentów, których przydzielono do 3 grup. Grupa pierwsza otrzymała infliksimum w dawce 5 mg/kg m.c. w tygodniu 0., a następnie w tyg. 2., 6., 14., 22., 30., 38., 46. placebo. Grupa druga otrzymywała lek w dawce 5 mg/kg m.c. przez cały okres badania. Grupa

trzecia w tyg. 0., 2., 6. otrzymała 5 mg/kg m.c. infliksimum, a potem 10 mg/kg m.c. Okres obserwacji wyniósł 54 tygodnie. Głównym ocenianym punktem końcowym było określenie czasu do utraty odpowiedzi na leczenie u pacjentów, u których zaobserwowano pozytywną odpowiedź na zastosowane leczenie w 2. tygodniu leczenia. Określano również odsetek osób z chorobą w remisji w 30. tygodniu. W 2. tygodniu po podaniu leku kliniczna odpowiedź została zaobserwowana u 58% badanych. W 30. tygodniu u 21% chorych, którzy otrzymali jedną dawkę leku, choroba pozostawała w remisji. W grupie drugiej odsetek ten wyniósł 39% ($p = 0,003$), a w grupie trzeciej 45% ($p = 0,002$). Czas do utraty odpowiedzi na leczenie był najkrótszy w grupie pierwszej (19 tyg.), w grupie drugiej i trzeciej wyniósł odpowiednio: 38 tyg. ($p = 0,002$) i powyżej 54 tyg. ($p = 0,0002$). Badanie dowiodło, że terapia podtrzymująca jest skuteczniejsza niż podanie pojedynczej infuzji leku i znacznie wydłuża czas odpowiedzi na leczenie oraz utrzymuje remisję ChLC (RB > 1 , RBI > 0) i jest ona bezpieczną opcją terapeutyczną. U pacjentów, którzy odpowiedzieli na początkową dawkę infliksimum, bardziej prawdopodobne jest, że nastąpi remisja choroby, a odpowiedź na leczenie utrzyma się przez dłuższy okres czasu, jeśli leczenie podtrzymujące będzie kontynuowane co 8 tygodni (19).

Skuteczność infliksimum w leczeniu WZIG została potwierdzona w badaniach z randomizacją, podwójnie zamaskowanych placebo kontrolnych. W badaniach o akronimach ACT I i ACT II łącznie wzięło udział 728 chorych. Osoby te przydzielono do trzech grup: placebo lub grupy, która otrzymywała lek w dawce 5 lub 10 mg/kg m.c. Lek był podawany w schemacie 0., 2., 6. tydz., a potem co 8 tyg. do 46. tyg. (ACT I) albo do 22. tyg. (ACT II). Badania wykazały, że infliksimum podawany w dawce 5 mg/kg m.c. w schemacie: 0., 2., 6. tydz., a potem co 8 tyg. w terapii podtrzymującej jest efektywny w opornym na leczenie średnim i ciężkim rzucie WZIG. W badaniu ACT I indukcja remisji została uzyskana u 38,8% pacjentów stosujących dawkę 5 mg/kg m.c. i u 32% pacjentów przyjmujących dawkę 10 mg/kg m.c. (w grupie placebo: 14,9%, $p < 0,001$ i $p = 0,002$, odpowiednio). W badaniu ACT II indukcja remisji została uzyskana u 33,9% pacjentów przyjmujących dawkę 5 mg/kg m.c. i u 27,5% pacjentów przyjmujących dawkę 10 mg/kg m.c. (w grupie placebo: 5,7%, $p < 0,001$). W badaniu ACT I odpowiedź kliniczna została uzyskana u 69,4% pacjentów przyjmujących lek w dawce 5 mg/kg m.c. oraz u 61,5% pacjentów przyjmujących lek w dawce 10 mg/kg m.c. (w grupie placebo: 37,2%, $p < 0,001$). W badaniu ACT II odpowiedź kliniczna została uzyskana u 64,5% pacjentów przyjmujących lek w dawce 5 mg/kg m.c. oraz u 69% pacjentów przyjmujących lek w dawce 10 mg/kg m.c. (w grupie placebo: 29,3%, $p < 0,001$). Po 12 miesiącach terapii podtrzymującej remisja została utrzymana u 30% pacjentów, a po kolejnym roku od zakończenia leczenia 20% osób nadal pozostawało w remisji. Wykazano również skuteczność infliksimum w gojeniu śluzówki jelitowej. W obu badaniach odsetek zdarzeń niepożądanych był podobny w grupie eksperymentalnej i placebo. Wynika

zatem, iż terapia infliksimabem jest skuteczna i bezpieczna w długoterminowym leczeniu pacjentów z WZJG, co potwierdziły badania na dużej liczbie chorych; u znacznej liczby pacjentów nawet po 2 latach od zakończenia leczenia choroba pozostawała w stadium remisji (20).

Adalimumab jest kolejnym lekiem, którego skuteczność w leczeniu ChLC została potwierdzona w badaniach klinicznych. Jest to w 100% ludzkie przeciwciało monoklonalne otrzymywane z hodowli komórkowej, wskazane do leczenia ChLC u dorosłych i młodzieży w wieku 6-17 lat oraz WZJG u dorosłych. Chorzy na obie jednostki chorobowe otrzymują najpierw inne leki. W przypadku, gdy nie nastąpi poprawa, otrzymują adalimumab w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby (21).

W Europie adalimumab został dopuszczony do obrotu w 2007 roku. Ocena skuteczności leku w indukcji remisji ChLC o aktywności umiarkowanej do ciężkiej była celem badania o akronimie CLASSIC-I. Do badania włączono 299 pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni preparatami anty-TNF- α . Chorych przydzielono losowo do czterech grup: grupa I otrzymywała lek w dawce 40 mg w tyg. 0. i 20 mg w tyg. 2., grupa II w dawce 80 mg w tyg. 0. i 40 mg w tyg. 2., grupa III w dawce 160 mg w tyg. 0. i 80 mg w tyg. 2., grupa IV – placebo w tyg. 0. i 2. Ocenianym punktem końcowym był odsetek pacjentów z remisją choroby, określoną jako CDAI < 150 pkt w 4. tyg. Największy odsetek remisji (36%) odnotowano w grupie leczonych dawką 160/80 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (12%, $p = 0,001$). Lek był dobrze tolerowany przez badanych, a zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w grupach eksperymentalnych i placebo. Można zatem wnioskować, iż podawanie pacjentom najwyższej dawki leku okazało się terapią najbardziej skuteczną, bez ryzyka zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (22).

Kontynuacją wyżej opisanego badania było badanie o akronimie CLASSIC II, które miało na celu ocenę terapii podtrzymującej. W badaniu wzięło udział 276 chorych, u których w badaniu CLASSIC I uzyskano remisję w tyg. 4. (tydzień ten był tygodniem 0 dla badania CLASSIC II). Pacjentom podano w próbie otwartej dwie dawki leku w schemacie 0. i 2. tydz. Osoby z remisją w tyg. 0. oraz 4. ($n = 55$) zostały losowo przydzielone do trzech grup. Grupa I otrzymywała adalimumab w dawce 40 mg co tydzień, grupa II – adalimumab w dawce 40 mg co 2 tyg., grupa III – placebo. Pacjentów niespełniających kryteria przydzielono do próby otwartej, w której otrzymywali lek w dawce 40 mg co 2 tyg., a przy braku odpowiedzi lub zaostrzeniu choroby podawano lek co tydzień. Również chorzy zrandomizowani mieli możliwość przejścia do grupy otwartej w przypadku zaostrzenia choroby lub braku odpowiedzi na leczenie ($n = 13$). Głównym punktem końcowym był odsetek remisji określany jako CDAI < 150 pkt w 56. tyg. obserwacji w grupie poddanej randomizacji. Efekt ten zaobserwowano u 85% osób, które otrzymywały lek w dawce 40 mg co tydzień, u 79% otrzymujących lek w dawce 40 mg co 2 tyg., podczas gdy w grupie kontrolnej odsetek ten wyniósł 44% ($p < 0,05$); 131 z 204 badanych

z grupy otwartej ukończyło badanie, 71 z nich w dalszym ciągu przyjmowało dawkę 40 mg co 2 tyg., a 60 osób przyjmowało lek co tydzień. Kliniczna remisja osiągnięta została w 56. tyg. u 46% (93/204) osób z tej grupy. Najbardziej skuteczną terapią okazało się podawanie leku w schemacie 40 mg co tydzień w grupie zrandomizowanej, natomiast w grupie otwartej znaczny odsetek pacjentów zdecydował się na zwiększenie częstości podawania leku (23).

Wieloośrodkowe badanie z randomizacją podwójnie zamaskowane o akronimie EXTEND oceniało gojenie błony śluzowej jelita u chorych na umiarkowaną do ciężkiej postaci ChLC ze zmianami w odcinku krętniczno-odbytniczym. Wyniki badania wykazały, że indukcyjna, a następnie podtrzymująca terapia adalimumabem powoduje zagojenie błony śluzowej u większego odsetka chorych, w porównaniu z placebo. Różnica ta była znamienna zarówno po 12 (27 vs. 13%, $p = 0,056$), jak i po 52 tygodniach leczenia (24 vs. 0%, $p < 0,001$). Częstość remisji określona na podstawie CDAI wynosiła po 12 tygodniach leczenia 47% w porównaniu z 28% w grupie placebo ($p = 0,021$), a po 52 tygodniach leczenia 33 vs. 9%, $p = 0,001$. W badaniu wykazano zatem, że adalimumab jest skuteczny w leczeniu ChLC w odniesieniu do redukcji zmian zapalnych błony śluzowej jelita i utrzymania tego stanu nawet po długim okresie leczenia (24).

Skuteczność adalimumabu w leczeniu WZJG wykazano w badaniu z randomizacją (ULTRA I), które oceniało stosowanie leku w umiarkowanej do ciężkiej postaci choroby. Badanie trwało 8 tyg., wzięło w nim udział 576 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do trzech grup: grupa I otrzymywała lek w dawce 160 mg w tyg. 0., 80 mg w tyg. 2., 40 mg w tyg. 4. i 6.; grupa II otrzymywała lek w dawce 80 mg w tyg. 0., 40 mg w tyg. 2., 4. i 6; grupa III otrzymywała placebo. W 8. tygodniu obserwacji klinicznej odpowiedź na leczenie uzyskano u 54,6% leczonych w grupie I, 51,5% w grupie II i 44,6% w grupie placebo (wynik nie jest istotny statystycznie). Odsetek leczonych z zagojoną śluzówką jelitową również był najwyższy w grupie I (46,9%), w porównaniu z grupą II (37,7%) i placebo (41,5%, wynik nieistotny statystycznie). Odsetek remisji klinicznej w 8. tygodniu leczenia wyniósł: 18,5% u chorych w grupie I oraz 9,2% u chorych przyjmujących placebo ($p = 0,031$). Wyniki badania wskazują, że w leczeniu WZJG najbardziej skuteczną terapią jest podawanie adalimumabu w schemacie z najwyższą dawką leku. W tej grupie zaobserwowano także poważne działania niepożądane u 4,0% pacjentów w porównaniu z 7,6% w grupie placebo, co oznacza, że terapia jest bezpieczna i dobrze tolerowana. Wyniki badania nie pozwalają jednak wyciągnąć jednoznacznych wniosków co do skuteczności terapii z powodu wysokich wskaźników odpowiedzi w grupie placebo (25).

Kolejnym badaniem III fazy było badanie ULTRA 2. 494 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG zostało podzielonych w zależności od wcześniejszego zażywania leków anty-TNF- α , a następnie losowo przydzielonych do grupy placebo i grupy otrzymującej lek w dawce 160 mg w tyg. 0., 80 mg w tyg. 2., 40 mg w tyg. 4. i potem co drugi

tydzień. Głównym punktem końcowym było osiągnięcie klinicznej remisji ocenianej w tyg. 8. i 52. Pacjenci leczeni adalimumabem osiągnęli znacznie wyższy odsetek remisji klinicznej niż pacjenci otrzymujący placebo, zarówno w 8. tyg. (17 vs. 9%, $p = 0,019$), jak i w 52. tyg. (17 vs. 9%, $p = 0,004$). Wygojenie śluzówki występowało częściej w grupie leczonej niż placebo (w tyg. 8.: 41 vs. 32%, $p = 0,032$; w tyg. 52.: 25 vs. 15%, $p = 0,009$). W obu badaniach adalimumab był dobrze tolerowany przez pacjentów otrzymujących lek, a większość zaobserwowanych działań niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany. Wyniki badania wskazują, że adalimumab jest skuteczniejszy niż placebo w wywołaniu i utrzymaniu remisji klinicznej choroby. Znaczną poprawę wskaźników odpowiedzi klinicznej, remisji klinicznej oraz gojenia śluzówki zaobserwowano już w 8 tygodniu i utrzymywała się ona aż do 52. tygodnia (26).

STOSOWANE W POLSCE LEKI BIOLOGICZNE – PROGRAMY LEKOWE

W Polsce dostępne są dwa programy lekowe dla chorych na NZChJ. Pierwszy został opracowany dla chorych na ChLC (B.32. „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna”). W ramach powyższego programu stosowany jest infliksimab oraz adalimumab. Program ten przeznaczono dla chorych z czynną i ciężką postacią ChLC, u których poprzednie leczenie nie było skuteczne lub terapia nie była przez nich tolerowana. Kwalifikowane są osoby dorosłe (infliksimab i adalimumab) i dzieci od 6. do 18. r.ż. (wyłącznie infliksimab) z czynną, ciężką ChLC. U dzieci oznacza to wynik w skali PCDAI ≥ 51 pkt, a u dorosłych co najmniej 300 pkt w skali CDAI. Do programu kwalifikowani są również pacjenci z obecnością niezagojonych przetok okołoodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe, niezależnie od nasilenia choroby. Infliksimab podaje się w dawce 5 mg/kg m.c. w infuzji dożylnnej trwającej ponad 2 godziny. Następne dawki należy podać po 14 i 42 dniach od pierwszej infuzji. Leczenie podtrzymujące to podanie tej samej dawki co 8 tygodni. Leczenie indukcyjne infliksimabem dzieci i dorosłych w programie trwa 6 tygodni, natomiast leczenie podtrzymujące powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej. Do leczenia adalimumabem kwalifikowane są osoby powyżej 18. r.ż. Lek wprowadza się przez wstrzyknięcie podskórne w dawce 160 mg, po 14 dniach w dawce 80 mg, a potem 40 mg po każdych 14 dniach do 12. tygodnia terapii włącznie. Leczenie podtrzymujące to dawka 40 mg co 2 tygodnie. Terapia indukcyjna adalimumabem trwa 12 tygodni, natomiast leczenie podtrzymujące powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (w tym również stwierdzenie konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą), jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej. Zakończenie terapii zarówno infliksimabem, jak i adalimumabem może nastąpić

w przypadku braku efektów leczenia, wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem lub wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia. Monitorowanie leczenia polega na wykonaniu szeregu badań (m.in. morfologii krwi, CRP, ALAT i AspAT) w odpowiednim dla danego schematu leczenia czasie i przeprowadzeniu oceny wskaźnika PCDAI/CDAI (27).

Od listopada 2013 roku dostępny jest również program lekowy dla chorych na WZJG (B.55. „Indukcja remisji wrzodzącego zapalenia jelita grubego”). Program ten obejmuje leczenie infliksimabem, a jego beneficjentami są dorośli chorzy z ciężką postacią WZJG, u których odpowiedź na standardowe leczenie była niedostateczna, lub pacjenci, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane. Infliksimab należy podać w dawce 5 mg/kg m.c., w infuzji dożylnnej. Następne dawki należy podać w 2. i 6. tygodniu od pierwszej infuzji. Monitorowanie leczenia polega na wykonaniu badań: morfologia z rozmazem, poziom CRP, ocena stopnia aktywności choroby w skali Mayo po pierwszej dawce ratunkowej infliksimabu. Badania te należy wykonać nie rzadziej niż w 2., 6. oraz 12. tygodniu od podania pierwszej dawki leku. Leczenie należy zakończyć w przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem lub wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia (28).

Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych obowiązujące od 1 stycznia 2014 roku wniosło istotne zmiany w programach lekowych opracowanych w celu leczenia NChZJ. Refundacją objęto dwa nowe leki biopodobne dla infliksimabu – Inflectra® i Remsima®, które trafiły do grupy limitowej „1050.3 – blokery TNF – infliksimab”. Limit finansowania dla tych preparatów wyznacza preparat Remsima® i wynosi on 1508,22 PLN za jedną ampułkę leku (100 mg). Koszt preparatu Inflectra® jest wyższy o ok. 10%, natomiast referencyjny produkt Remicade® ma cenę hurtową brutto o 47% wyższą w stosunku do limitu (29). Dane o kosztach leczenia NChZJ w Polsce nie są dostępne w piśmiennictwie. Niewątpliwie sytuacja w tym zakresie będzie się zmieniać, ponieważ biopodobne leki biologiczne są szansą na zwiększenie dostępności terapii biologicznej dla pacjentów wskutek obniżenia cen leków biologicznych. Komisja Europejska oraz Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency – EMA) stoją na stanowisku, że substancja czynna leku oryginalnego i biopodobnego jest w zasadzie tą samą, a mogące występować różnice między nimi nie są istotne z klinicznego punktu widzenia. W przyszłości należy się spodziewać kolejnych leków biopodobnych, które uzyskają refundację w leczeniu różnych schorzeń.

Leki biologiczne refundowane w Polsce w chorobie Leśniowskiego-Crohna (infliksimab, adalimumab) oraz w WZJG (infliksimab) wydawane są pacjentowi bezpłatnie. Płatnik publiczny ponosi koszt w wysokości 1508,22 PLN na refundację jednego opakowania infliksimabu oraz 4363,63 PLN na refundację jednego opakowania adalimumabu zawierającego 2 ampułko-strzykawkę (koszt

1 amp.-strz. dla płatnika publicznego wynosi 2181,82 PLN). W tabeli 1 przedstawiono dane kosztowe leków biologicznych refundowanych w Polsce w chorobie Leśniowskiego-Crohna oraz w WZJG.

W oparciu o dane opublikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia dotyczące kwot refundacji, a także informacji o refundowanych preparatach leczniczych zamieszczonych w Obwieszczeniach Ministra Zdrowia, przeprowadzono szczegółową analizę wydatków refundacyjnych między 2013 a 2014 rokiem (31, 32).

Szacuje się, że wartość refundacji leków stosowanych w leczeniu ChLC i WZJG w Polsce od stycznia do grudnia 2013 roku wyniosła ponad 98 mln PLN, co stanowiło 4% całkowitej kwoty refundacji wynoszącej około 2,3 mld PLN. W 2014 roku, w okresie od stycznia do października (brak bardziej aktualnych danych), kwota ta była jeszcze wyższa i wyniosła ponad 101 mln PLN, a udział w całkowitej kwocie refundacji oscylował na poziomie 5%. Jak można zaobserwować, wartość refundacji leków stosowanych w leczeniu pacjentów z ChLC i WZJG w ramach programów lekowych NFZ wzrasta każdego roku. Co więcej, warto zaznaczyć, że zarówno w 2013, jak i 2014 roku zdecydowanie większe koszty związane z finansowaniem leków stanowi adalimumab (79% w 2013 roku i 82% w 2014 roku) (tab. 2). Przyjmując, że nakłady w okresie od listopada do grudnia 2014 roku utrzymają się na zbliżonym do analogicznego w 2013 roku okresie poziomie, to całkowita kwota refundacji leków stosowanych w leczeniu ChLC i WZJG w 2014 roku może przekroczyć wartość 120 mln PLN (31, 32).

Oprócz kosztów bezpośrednich, należy wziąć również pod uwagę koszty pośrednie. NChZJ utrudniają chorym funkcjonowanie i w znacznym stopniu obniżają ich jakość życia. Dane z badania norweskiego donoszą, że chorzy na NZChJ częściej otrzymują zasiłek chorobowy, co wiąże się z czasową niezdolnością do pracy, która jest dłuższa niż w przypadku populacji ogólnej, a skala tego problemu w większym stopniu dotyczy chorych na ChLC. Czasowa

Tab. 2. Wartość refundacji leków stosowanych w leczeniu ChLC i WZJG w latach 2013-2014 (31, 32)

Substancja czynna	Wartość refundacji w 2013 roku (PLN)	Wartość refundacji w 2014 roku (PLN)*
Adalimumabum	78 241 141	82 891 797
Infliximabum	20 696 530	18 157 63
Razem	98 937 67	101 049 427

*w okresie od stycznia do października 2014 roku

niezdolność do pracy przeważnie nie przekraczała okresu 4 tygodni, jednak za wysoką liczbę dni niezdolności do pracy odpowiadała stosunkowo niewielka liczba osób. Wyniki wielośrodkowego badania przeprowadzonego w Izraelu i kilku krajach europejskich mówią o znacznie częstszym odbywaniu wizyt lekarskich przez osoby chore na NZChJ w porównaniu z populacją ogólną. Pacjenci ci mają też znacznie częściej przepisywane recepty. Badanie wykazało również, że w ciągu 5 lat od rozpoznania choroby, osoby z NZChJ częściej są pacjentami szpitalnych oddziałów ratunkowych (OR = 2,41) i wymagają hospitalizacji (OR = 2,34), w porównaniu z osobami z populacji ogólnej (33).

W styczniu 2014 opublikowany został raport „Przewlekłe choroby zapalne mediowane immunologicznie – ocena kosztów pośrednich w Polsce”, który powstał po zakończeniu badania „M2W – wydajni w pracy”. Celem badania była ocena wpływu IMIDs (ang. *immune-mediated inflammatory diseases*) na wydajność pracy. W zakresie badania dokonano pomiaru utraty produktywności pracy w związku z wybranymi IMIDs i obliczono koszty pośrednie przez nie generowane. Obliczono, że świadczenia wypłacane przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w skali roku osobom niezdolnym do pracy z powodu IMIDs wynoszą 421 mln PLN. Najwyższe wydatki w tej grupie osób generowane są z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i jest

Tab. 1. Dane kosztowe leków biologicznych refundowanych w Polsce w chorobie Leśniowskiego i Crohna oraz w WZJG (30)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania* (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Adalimumabum	Humira®, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+ 2 gaziki)	4155,84	4363,63	4363,63	o
Infliximabum	Inflixtra®, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	1584,36	1663,58	1508,22	o
Infliximabum	Remicade®, proszek do sporządzenia koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol. 20 ml	2113,80	2219,49	1508,22	o
Infliximabum	Remsima®, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	1436,40	1508,22	1508,22	o

*kwota refundacji NFZ za opakowanie

to kwota 27 mln PLN, natomiast ChLC generuje koszt ok. 15 mln PLN. Średni czas pracy stracony przez chorego na ChLC wyniósł 36% i zależał od stopnia nasilenia choroby. Koszty pośrednie oszacowane zostały za pomocą danych z ZUS za 2012 rok oraz danych uzyskanych w 89 poradniach specjalistycznych. Obie analizy wykazały, że zarówno ChLC, łuszczyca, jak i RZS mają wpływ na zdolność do pracy i jej wydajność. Najwyższe koszty w skali roku przypadające na osobę pracującą generowali pacjenci z RZS – 29,7 tys. PLN. Koszt utraty wydajności pracownika w przypadku ChLC wyniósł 23,7 tys. PLN. Najwyższy roczny koszt związany z utratą wydajności pracy w całej populacji chorych w Polsce, przy przyjęciu średniego godzinowego wynagrodzenia brutto, generowany był przez łuszczycę (5,25 mld PLN), drugi przez RZS (1,03 mld PLN), a najmniejsze koszty związane były z ChLC (50 mln PLN). Z raportu wynika także, że na finansowanie ze środków publicznych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych w okresie od stycznia do września 2013 roku wydano 245,7 mln PLN, czyli ok. 327 mln PLN rocznie. Dane te dotyczą przewlekłych chorób zapalnych, w tym: RZS, WZJG, ChLC, łuszczykowego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (34).

Autorzy holenderskiej publikacji podjęli się oceny opłacalności terapii infliksimabem w standardowej dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z cyklosporyną lub leczeniem chirurgicznym, u dorosłych pacjentów opornych na sterydy dożylnie, hospitalizowanych z powodu zaostrzenia WZJG. Podstawową miarą skuteczności stosowaną w analizie był wskaźnik jakości życia QALY (ang. *quality-adjusted life year*). Dla przeciętnego pacjenta ważącego 70 kg, roczny koszt leczenia infliksimabem wyniósł €17 062, cyklosporyną – €14 784, a leczenie operacyjne generowało koszt €13 979. Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) wyniosła odpowiednio: 0,80; 0,70; 0,58. Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności dla infliksimabu wyniósł €24 277 za QALY w porównaniu z cyklosporyną i €14 639 za QALY w porównaniu z leczeniem chirurgicznym (35). Infliksimab okazał się opcją użyteczną kosztowo zarówno w odniesieniu do cyklosporyny, jak i leczenia chirurgicznego.

W innym badaniu oceniano opłacalność stosowania adalimumabu u chorych z ChLC w porównaniu z terapią konwencjonalną (terapia lekami innymi niż biologiczne). Dane pochodziły z dwóch dużych badań o akronimach: CHARM i CLASSIC I. Adalimumab okazał się opłacalną opcją leczenia (przy progu opłacalności równym €50 000). Średni koszt leczenia adalimumabem pacjenta z ciężką postacią ChLC przez 56 tygodni wyniósł £10 882, podczas gdy terapia niebiologiczna (standardowa) kosztowała średnio £8992. W przypadku pacjentów z postacią choroby umiarkowaną do ciężkiej koszty wyniosły odpowiednio: £9696 i £6649. Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) u chorych z ciężką postacią choroby leczonych adalimumabem wyniosła 0,8516, natomiast dla leczonych standardową terapią – 0,7339. U chorych z postacią choroby umiarkowaną do ciężkiej odnotowano podobną zależność. Inkrementalny

współczynnik kosztów-żyteczności dla adalimumabu w postaci choroby ciężkiej oraz umiarkowanej do ciężkiej wyniósł odpowiednio £16 064 oraz £33 731 za QALY w porównaniu z leczeniem standardowym (innym niż biologiczne) (36).

W Kanadzie została wykonana analiza oceniająca koszty i użyteczność infliksimabu i adalimumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG u pacjentów opornych na leczenie konwencjonalne. Nie wykazała ona jednak zadowalających wyników leczenia dla leków TNF- α w stosunkowo krótkim czasie (37).

Metaanaliza na temat wpływu adalimumabu na wydajność pracy i koszty pośrednie w umiarkowanej do ciężkiej postaci ChLC oparta została na danych z czterech badań: ACCESS, CARE, CHOICE i EXTEND. Oszacowano, że roczna poprawa wydajności pracy wyniosła średnio: 9% dla absenteizmu, 22% dla prezenteizmu, 25% dla TWPI (ang. *total work productivity impairment*). Oszczędności związane ze zmniejszeniem absenteizmu i TWPI w przeliczeniu na jednego pacjenta wyniosły odpowiednio: \$3856 i \$10 964. Adalimumab zapewniał poprawę wydajności pracy wśród pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby, która może przekładać się na znaczne oszczędności wynikające z kosztów pośrednich z punktu widzenia pracodawcy (38).

NOWE LEKI BIOLOGICZNE

Certolizumab pegol to rekombinowany, humanizowany fragment Fab' przeciwciała skierowanego przeciwko TNF- α , który uzyskiwany jest poprzez ekspresję w komórkach *Escherichia coli* i sprzęgany z polietylenoglikolem (39).

Skuteczność certolizumabu w leczeniu ChLC została potwierdzona w kilku dużych badaniach. W badaniu o akronimie PRECISE 1 brało udział 662 dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby. Pacjenci zostali podzieleni według początkowych poziomów białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein* – CRP) i przydzieleni losowo do grupy otrzymującej 400 mg leku lub placebo w tyg. 0., 2. i 4., a następnie co 4 tygodnie. Punktem końcowym był spadek wskaźnika CDAI o co najmniej 100 pkt w tyg. 6., a także spadek ten uzyskany zarówno w 6., jak i 26. tyg. obserwacji u pacjentów z wyjściowym stężeniem CRP \geq 10 mg/l. W grupie eksperymentalnej w 6. tyg. badania efekt ten uzyskano u 37% osób, podczas gdy w grupie placebo odsetek ten wyniósł 26% ($p = 0,04$). W przypadku tyg. 6. i 26. odsetki te wyniosły odpowiednio 22 i 12% ($p = 0,05$). Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy w liczbie pacjentów pozostających w remisji w tyg. 6. jak i łącznie w 6. i 26. tyg. wśród pacjentów z obu grup, tj. grupy z wyjściowym CRP \geq 10 mg/l i całej grupy pacjentów zakwalifikowanych do badania. U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC zastosowanie certolizumabu wiązało się z niewielką poprawą wskaźników odpowiedzi na leczenie, ale bez istotnego wpływu na remisję choroby (40).

Kolejnym badaniem III fazy oceniającym skuteczność certolizumabu było badanie PRECISE 2. W badaniu wzięło udział 668 dorosłych pacjentów cierpiących na ChLC

o aktywności umiarkowanej do ciężkiej. W terapii indukcyjnej chorzy otrzymywali lek w dawce 400 mg w tyg. 0., 2. i 4. W 6. tyg. osoby, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna, zostały podzielone ze względu na wyjściowe stężenie CRP, a następnie losowo przydzielone do grupy przyjmującej lek w dawce 400 mg lub placebo co 4 tyg., aż do 24. tyg. obserwacji. Wśród pacjentów z wyjściowym CRP ≥ 10 mg/l, którzy odpowiedzieli na leczenie w 6. tyg., odpowiedź kliniczna utrzymywała się do 26. tyg. u 62% pacjentów; w grupie placebo odsetek ten wyniósł 34% ($p < 0,001$). Spośród osób, które w tyg. 6. odpowiedziały na leczenie indukcyjne, remisję ocenianą w tyg. 26. osiągnięto u 48% pacjentów z grupy eksperymentalnej, a w grupie placebo u 29% pacjentów ($p < 0,001$). Najczęściej zgłaszane działania niepożądane były podobne w obu grupach. Poważne działania niepożądane wystąpiły natomiast u 6% osób w grupie leczonych certolizumabem i u 7% w grupie placebo. Certolizumab okazał się skuteczny u pacjentów kontynuujących leczenie certolizumabem w porównaniu z grupą przyjmującą placebo oraz wykazał się dobrym profilem bezpieczeństwa (41). Przedłużeniem badania PRECISE 2 były dwa kolejne – PRECISE 3 oraz PRECISE 4, które dostarczyły dowodów na efektywność, bezpieczeństwo i tolerancję długotrwałej terapii certolizumabem. W badaniu PRECISE 3 certolizumab pegol okazał się skuteczny w podtrzymywaniu remisji choroby przez okres 18 miesięcy, a leczenie ciągłe okazało się efektywniejsze niż przerwanie terapii (42), z kolei w badaniu PRECISE 4 stwierdzono skuteczność podania jednej dodatkowej dawki leku pacjentom z nawrotem choroby, przyjmujących już certolizumab jako terapię podtrzymującą. Skuteczne okazało się także ponowne zastosowanie leku u pacjentów z nawrotem choroby, którzy przegrali leczenie po udanej terapii indukcyjnej (43).

Vedolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw integrynie $\alpha 4\beta 7$, uczestniczącej w migracji leukocytów do przewodu pokarmowego, które to powodują stan zapalny charakterystyczny dla WZJG i ChLC (44).

Skuteczność stosowania vedolizumabu została oceniona w dwóch badaniach III fazy u pacjentów chorych na WZJG (GEMINI I) i ChLC (GEMINI II). W obu przypadkach wykazano skuteczność stosowania leku. Badania były kontrolowane za pomocą placebo, podwójnie zamaskowane i oceniały odpowiedź kliniczną oraz utrzymanie remisji choroby. Do badania GEMINI I włączono pacjentów z aktywnym WZJG, którzy nie odpowiedzieli na przynajmniej jeden ze schematów leczenia (glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne, antagoniści TNF- α). Zakwalifikowano również osoby z wynikiem od 6 do 12 punktów w skali Mayo. Grupa 374 pacjentów (kohorta 1) otrzymywała vedolizumab w dawce 300 mg albo placebo w tygodniu 0. i 2., natomiast 521 pacjentów (kohorta 2) otrzymywała vedolizumab w dawce 300 mg również w tygodniu 0. i 2. w schemacie otwartym. W 6. tygodniu oceniano odpowiedź na leczenie. Po indukcji odpowiedź kliniczną zarejestrowano u 47,1% pacjentów otrzymujących leczenie, a w grupie

placebo u 25,5% pacjentów ($p < 0,001$). Wszyscy pacjenci, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie, poddawani byli kolejnej randomizacji i przydzielani do grupy placebo lub grupy eksperymentalnej (w której otrzymywali lek co 4 albo co 8 tygodni w dawce 300 mg). W tygodniu 52. u 44,8% pacjentów, którzy kontynuowali leczenie co 4 tygodnie, i u 41,8% pacjentów, którzy kontynuowali leczenie co 8 tygodni, choroba nadal pozostawała w remisji. Wśród pacjentów, którzy z grupy eksperymentalnej trafili do grupy placebo, utrzymanie remisji odnotowano u 15,9% osób ($p < 0,001$ w obu przypadkach). Vedolizumab jest bardziej efektywny niż placebo w indukcji i utrzymaniu efektu leczniczego w terapii pacjentów z WZJG oraz charakteryzuje się podobnym profilem bezpieczeństwa jak placebo (częstość występowania działań niepożądanych była podobna w obu grupach). Selektywna blokada migracji leukocytów może zatem stanowić skuteczną terapię WZJG. W badaniu tym oceniano także wpływ leku na gojenie błony śluzowej jelita. Po 6 tygodniach leczenia wygojenie stwierdzono u prawie 41% chorych (w grupie placebo u 24,8%, $p = 0,001$), natomiast po upływie 52 tygodni u ponad 50%. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie placebo i grupie eksperymentalnej była podobna, co dowodzi bezpieczeństwa terapii (45). GEMINI II było analogicznie zaplanowanym badaniem, dotyczącym oceny skuteczności stosowania vedolizumabu u chorych na ChLC. Do badania włączono pacjentów z czynną ChLC, których wynik w skali CDAI wynosił między 220 a 450 i którzy nie odpowiedzieli na przynajmniej jeden ze schematów leczenia (glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne, antagoniści TNF- α). Grupę, która otrzymywała vedolizumab w dawce 300 mg w tygodniu 0. i 2., stanowiły 374 osoby. Druga grupa liczyła 368 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy eksperymentalnej lub placebo również w 0. i 2. tygodniu w tej samej dawce. Każdy z pacjentów, u którego wystąpiła odpowiedź kliniczna oceniana w 6. tygodniu, został losowo przydzielony do grupy placebo lub grupy eksperymentalnej (w której otrzymywał lek co 4 albo 8 tygodni – tak samo jak w badaniu GEMINI I). W tygodniu 6. odpowiedź kliniczną zarejestrowano u 14,5% pacjentów otrzymujących leczenie, a w grupie placebo u 6,8% pacjentów ($p = 0,02$). Pod koniec badania – w tygodniu 52. – u 36,4% pacjentów, którzy kontynuowali leczenie co 4 tygodnie, i u 39% pacjentów, którzy kontynuowali leczenie co 8 tygodni, choroba nadal pozostawała w remisji. Wśród pacjentów, którzy z grupy eksperymentalnej trafili do grupy placebo, utrzymanie remisji odnotowano u 21,6% osób ($p = 0,004$ dla grupy kontynuującej leczenie co 4 tygodnie i $p < 0,001$ dla grupy kontynuującej leczenie co 8 tygodni). Zażywanie vedolizumabu w porównaniu z placebo wiązało się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych (24,4 vs. 15,3%), infekcji (44,1 vs. 40,2%) oraz poważnych infekcji (5,5 vs. 3%). Na podstawie wyników badania można wnioskować, iż vedolizumab jest skuteczny u pacjentów z czynną ChLC i częściej powoduje u nich remisję choroby w 6. tyg. leczenia. Pacjenci, którzy

odpowiedzieli na terapię indukcyjną i kontynuowali stosowanie leku, mieli większe szanse na utrzymanie remisji choroby w 52. tygodniu w porównaniu z pacjentami, którzy znaleźli się w grupie placebo (46).

Etrolizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem IgG1 skierowanym przeciwko podjednostce $\beta 7$ integryny (47). Lek ten jest obecnie w fazie badań mających na celu ocenę jego skuteczności w terapii pacjentów chorych na NZChJ. Niedawno opublikowane zostały wyniki badania II fazy, w którym brali udział pacjenci cierpiący na umiarkowane do silnie aktywnego WZJG, którzy nie odpowiedzieli na terapię konwencjonalną. Badanie było kontrolowane za pomocą placebo, podwójnie zamaskowane i z losowym przydziałem pacjentów do grup. Wzięły w nim udział 124 osoby, które trafiły do grupy otrzymującej lek w dawce 100 mg (grupa I), 300 mg (grupa II) lub placebo (grupa III). Głównym punktem końcowym było uzyskanie remisji klinicznej w 10. tyg. obserwacji. Efekt ten osiągnięto u 21% pacjentów z grupy I oraz u 10% pacjentów z grupy II. W grupie placebo u żadnej z osób nie wystąpiła remisja w tym czasie. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 61% chorych w grupie I, u 48% chorych w grupie II oraz u 72% w grupie placebo. Etrolizumab być może w przyszłości będzie stanowił jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu NZChJ, tymczasem zaplanowane zostały badania fazy III, które w dalszym ciągu będą oceniać skuteczność tego leku. Wyniki tego badania są z pewnością zachęcające, gdyż lek wykazał się wyższą skutecznością w uzyskiwaniu remisji choroby w stosunku do placebo oraz bezpieczeństwem. Blokada podjednostki $\beta 7$ integryny może stanowić unikalny mechanizm terapii NZChJ (48).

Ustekinumab to całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1k skierowane przeciwko Interleukinie (IL)-12/23 (49). Jego skuteczność oceniano w badaniu II fazy, kontrolowanym za pomocą placebo i z podwójnym zamaskowaniem. Do badania zakwalifikowano 526 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLc, którzy nie odpowiedzieli na leczenie anty-TNF- α . Zostali oni losowo przydzieleni do trzech grup otrzymujących lek (w dawce 1, 3 lub 6 mg/kg m.c. w tyg. 0.) lub grupy placebo. 145 pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna, w tyg. 6. poddano kolejnej randomizacji, w wyniku której trafili do grupy przyjmującej lek w dawce 90 mg/kg m.c. lub placebo w tyg. 8. i 16. Odpowiedź kliniczną odnotowano u 36,6; 34,1 i 39,7% chorych odpowiednio dla dawki: 1, 3 i 6 mg/kg m.c.; w grupie placebo odpowiedź kliniczną odnotowano u 23,5% osób ($p = 0,005$ w porównaniu z grupą przyjmującą dawkę 6 mg/kg m.c.). Leczenie podtrzymujące ustekinumabem było związane z większym odsetkiem remisji klinicznych w 22. tyg. obserwacji. Efekt ten uzyskano u 41,7% chorych przyjmujących lek i u 27,4% pacjentów z grupy placebo ($p = 0,03$). Wyniki badania wskazują na skuteczność ustekinumabu w porównaniu z placebo, wyrażającą się jako częstsza odpowiedź kliniczna na zastosowane leczenie, a także większy odsetek remisji choroby w trakcie terapii podtrzymującej (50) (tab. 3).

Ipilimumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które najszersze zastosowanie znalazło w terapii onkologicznej (51). W Polsce jest dostępny w ramach programu lekowego dla chorych na czerniaka skóry. Być może w przyszłości lek ten będzie kolejnym lekiem biologicznym stosowanym w leczeniu NZChJ.

Tab. 3. Leki biologiczne stosowane lub mogące mieć zastosowanie w przyszłości w leczeniu NChZJ

Lek (nazwa handlowa)	Budowa chemiczna	Mechanizm działania
Adalimumab (Humira®)*	W pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG	W swoisty sposób wiąże się z TNF- α i neutralizuje jego biologiczną czynność, blokując interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki
Infliximab (Remicade®)*	Chimeryczne przeciwciało monoklonalne klasy IgG1 z komponentem mysim (25%) i ludzkim (75%)	Z dużym powinowactwem wiąże się z rozpuszczalną i transbłonową formą ludzkiego TNF- α
Certolizumab pegol (Cimzia®)*	Fragment rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko TNF- α	Wykazuje duże powinowactwo do TNF- α i wybiórczo neutralizuje jego działanie
Vedolizumab* (Entyvio®)	Humanizowane przeciwciało monoklonalne klasy IgG1	Blokuje przyłączanie się integryny $\alpha 4\beta 7$ do MAdCAM-1
Ustekinumab (Stelara®)	W pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1k	W sposób swoisty wiąże się z podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin IL-12 i IL-23, hamując ich bioaktywność
Golimumab (Simpon®)	W pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1	Tworzy kompleksy o wysokim powinowactwie do rozpuszczalnej i transbłonowej formy TNF- α i zapobiega jego wiązaniu z receptorami
Etrolizumab	Humanizowane przeciwciało monoklonalne klasy IgG1	Blokuje podjednostkę $\beta 7$ integryny
Bertilimumab	Rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG4	Neutralizuje ludzką eotaksynę-1

*leki zarejestrowane przez Food and Drug Administration (FDA) do leczenia co najmniej jednej z NChZJ

PODSUMOWANIE

Nieswoiste choroby zapalne jelit należą do grona chorób przewlekłych i stanowią istotny problem dla zdrowia publicznego. W ramach niniejszej pracy przeprowadzono przegląd dostępnych finansowanych metod leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w Polsce oraz innych nowoczesnych leków biologicznych dostępnych na świecie. Przeprowadzony przegląd wykazał, że infliksimab oraz adalimumab stanowią skuteczną metodę leczenia analizowanych jednostek

chorobowych. Dodatkowo wykazano, że certolizumab pegol, vedolizumab, certolizumab oraz ustekinumab są również skutecznymi metodami leczenia ChLC i WZJG. Należy jednak zaznaczyć, że wybór odpowiedniej metody leczenia powinien być poprzedzony analizą konkretnego przypadku, w celu zapewnienia optymalnych rezultatów. Co więcej, koszty bezpośrednie leczenia ChLC oraz WZJG w Polsce w 2013 roku wyniosły ponad 98 mln PLN, a szacowana wartość refundacji leków w 2014 roku może sięgnąć 120 mln PLN.

KONFLIKT INTERESÓW
CONFLICT OF INTEREST

Brak konfliktu interesów
None

ADRES DO KORESPONDENCJI

Paweł Kawalec
Zakład Gospodarki Lekiem
Instytut Zdrowia Publicznego
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Jagielloński
– Collegium Medicum
ul. Grzegórzecka 20, 31-531 Kraków
tel. +48 (12) 424-13-90,
fax +48 (12) 421-74-47
pawel.kawalec@uj.edu.pl

PIŚMIENNICTWO

1. Adamski Z, Linke K, Samborski W: Leczenie biologiczne w dermatologii, gastroenterologii i reumatologii. Wydawnictwo Termedia, Poznań 2010.
2. Zawadzka P: Nieswoiste zapalenia jelit – wczoraj i dziś. *Nowiny Lekarskie* 2006; 75(5): 480-485.
3. Austin G, Herfarth H, Sandler R: A Critical Evaluation of Serologic Markers for Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007; 5(5): 545-547.
4. Ordás I, Eckmann L, Talamini M et al.: Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380(9853): 1606-1619.
5. Bosani M, Ardizzone S, Bianchi PG: Biologic targeting in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Biologics: Targets & Therapy* 2009; 3: 77-97.
6. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P et al.: Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2011; 140(6): 1785-1794.
7. Załącznik nr 24 do zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku.
8. Rejestr choroby Leśniowskiego-Crohna; <http://www.chorobacrohna.pl/aktualne-dane-2/> (data dostępu: luty 2015 rok).
9. Eder P, Łodyga M, Łykowska-Szuber L et al.: Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2013; 8(1): 1-20.
10. Małecka-Panas E: Przewlekłe nieswoiste choroby zapalne jelit. *Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego*. Wydawnictwo MedPharm, Wrocław 2012.
11. Baumgart D, Sandborn W: Crohn's disease. *The Lancet* 2012; 380(9853): 1590-1605.
12. Wilkins T, Jarvis K, Patel J: Diagnosis and Management of Crohn's Disease. *American Family Physician* 2011; 84(12): 1365-1375.
13. Kosińska B: Diagnostyka laboratoryjna nieswoistych zapaleń jelit. *Nowiny Lekarskie* 2006; 75(4): 382-388.
14. Jahnz-Różyk K: Dostępność leków biologicznych w Polsce i na świecie. *Przewodnik Lekarza* 2010; 6: 14-16.
15. Infliksimab. *Indek Leków Medycyny Praktycznej*.
16. ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade®.
17. Targan S, Hanauer S, Sander JH et al.: A short-term study of chimeric monoclonal antibody CA2 to Tumor Necrosis Factor a for Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine* 1997; 337(15): 1029-1035.
18. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S et al.: Efficacy and Safety of Retreatment With Anti-Tumor Necrosis Factor Antibody (Infliximab) to Maintain Remission in Crohn's Disease. *Gastroenterology* 1999; 117(4): 761-769.
19. Hanauer S, Feagan B, Lichtenstein G et al.: Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *The Lancet* 2002; 359(9317): 1541-1549.
20. Rutgeerts P, Sandborn W, Feagan B et al.: Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England Journal of Medicine* 2005; 353(23): 2462-2476.
21. ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®.
22. Hanauer S, Sandborn W, Rutgeerts P et al.: Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology* 2006; 130(2): 323-333.
23. Sandborn W, Hanauer S, Rutgeerts P et al.: Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56(9): 1232-1239.
24. Rutgeerts P, Gert van Assche, Sandborn W et al.: Adalimumab Induces and Maintains Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease: Data From the EXTEND Trial. *Gastroenterology* 2012; 142(5): 1102-1111.
25. Reinisch W, Sandborn W, Hommes D et al.: Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011; 60(6): 780-787.
26. Sandborn W, van Assche G, Reinisch W et al.: Adalimumab in the Treatment of

Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: ULTRA 2 Trial Results. *Gastroenterology & Hepatology* 2013; 9(5): 317-320. **27.** Załącznik B. **32.** Leczenie Choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50). **28.** Załącznik B.55. Indukcja Remisji Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (WZJG) (ICD-10 K51). **29.** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. **30.** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r. **31.** Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL). Wartość refundacji cen leków według kodów EAN narastająco od początku roku do grudnia 2013 roku oraz od początku roku do października 2014 roku. **32.** Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z okresu 2013 i 2014 roku. **33.** Petryszyn P, Ziółkowska J, Paradowski L: Koszty i zakres korzystania ze świadczeń zdrowotnych w ramach powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego oraz czasowa niezdolność do pracy u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit w wybranych krajach – przegląd piśmiennictwa. *Medycyna Pracy* 2009; 60(1): 59-63. **34.** Władysiek M, Bebrysz M, Fedyna M et al.: Przewlekłe choroby zapalne mediowane immunologicznie – ocena kosztów pośrednich w Polsce. Podsumowanie raportu. Kraków 2014, Ceestahc. **35.** Mohammad A, Chaudhary TF: Cost-Effectiveness of Infliximab for the Treatment of Acute Exacerbations of Ulcerative Colitis in the Netherlands. *Biol Ther* 2013; 3: 45-60. **36.** Loftus EV, Johnson SJ, Yu AP et al.: Cost-effectiveness of adalimumab for the maintenance of remission in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21(11): 1302-1309. **37.** Xie F, Blackhouse G, Assasi N: Cost-utility analysis of infliximab and adalimumab for refractory ulcerative colitis. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2009; 7: 20. **38.** Binion D, Louis E, Oldenburg B et al.: Effect of adalimumab on work productivity and indirect costs in moderate to severe Crohn's disease: A meta-analysis. *Can J Gastroenterol* 2011; 25(9): 492-496. **39.** ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia®. **40.** Sandborn W, Feagan B, Stoinov S et al.: Certolizumab Pegol for the Treatment of Crohn's Disease. *The New England Journal of Medicine* 2007; 357(3): 228-223. **41.** Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Ian C et al.: Maintenance Therapy with Certolizumab Pegol for Crohn's Disease. *The New Journal of Medicine* 2007; 357(3): 239-250. **42.** Lichtenstein G, Thomsen O, Schreiber S et al.: Continuous Therapy With Certolizumab Pegol Maintains Remission of Patients With Crohn's Disease for up to 18 Months. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2010; 8(7): 600-609. **43.** Sandborn W, Schreiber S, Hanauer S et al.: Reinduction With Certolizumab Pegol in Patients With Relapsed Crohn's Disease: Results From the PRECiSE 4 Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2010; 8(8): 696-702. **44.** Entyvio. EMA/CHMP/134524/2014. **45.** Feagan G, Rutgeerts P, Sands B et al.: Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England Journal of Medicine* 2013; 369(8): 699-710. **46.** Sandborn W, Feagan B, Rutgeerts P et al.: Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *The New England Journal of Medicine* 2013; 369(8): 711-721. **47.** Lobaton T, Vermeire S, Van Assche G et al.: Review article: anti-adhesion therapies for inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2014; 39(6): 579-594. **48.** Vermeire S, O'Byrne S, Keir M et al.: Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 384(9940): 309-318. **49.** ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara®. **50.** Sandborn W, Gasink C, Gao L et al.: Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn's Disease. *The New England Journal of Medicine* 2012; 367(16): 1519-1528. **51.** ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego Vervoy®.

nadesłano: 02.11.2016

zaakceptowano do druku: 22.11.2016