Leczenie chorych na reumatoidalne zapalenie stawów stanowi ważny problem kliniczny, a wprowadzenie leków biologicznych istotnie zmieniło strategię terapeutyczną. Leki biologiczne zmniejszają nasilenie zapalenia i jego skutków, w tym uszkodzenia strukturalnego stawów. Ze względu na nieliczne badania bezpośrednio porównujące skuteczność leków biologicznych, leki te są porównywane metodami pośrednimi. Nie dostarczają one jednoznacznych wyników i mają liczne ograniczenia. W pracy zestawiono metaanalizy i pośrednie porównania leków biologicznych stosowanych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.

Wprowadzenie

Leki biologiczne stały się istotną składową farmakoterapii niektórych zapalnych chorób reumatycznych. Stosowane są przez blisko dwie dekady i doczekały się nie tylko bardzo obszernej literatury, lecz także pełniejszej oceny dokonanej z perspektywy czasowej. Wprowadzenie do praktyki klinicznej leków biologicznych w reumatologii, tak jak i innych działach medycyny, stworzyło nową jakość terapeutyczną. Nie wnikając w szczegóły biotechnologiczne, można z pewnym uproszczeniem stwierdzić, że leki biologiczne są odpowiednio zaprojektowanymi, wytworzonymi przez żywe komórki białkami, które w określony sposób oddziałują na poszczególne etapy rozwoju zapalenia. Tym samym są „dobrze wycelowanymi lekami przeciwzapalnymi", które hamując zapalenie, zmniejszają jego dewastujące skutki zarówno w narządzie ruchu, jak i w całym organizmie. Leki biologiczne należy więc rozpatrywać jako szczególną grupę leków objawowych, przy czym zmniejszenie objawów zapalenia ma daleko idące skutki rokownicze.

Największą „odmiennością" leków biologicznych w zestawieniu z lekami syntetycznymi jest ich białkowa budowa i proces wytworzenia. Z jednej strony jako białka wprowadzone do organizmu ulegają metabolizacji w sposób całkowicie odmienny niż ksenobiotyki. Nie można więc mówić o ich aktywnych metabolitach, ale co ważniejsze – nie wchodzą w interakcje z innymi lekami, przede wszystkim syntetycznymi. Z drugiej strony są aktywne immunologicznie i istnieje już dość duże piśmiennictwo opisujące badania nad skutkami reakcji immunologicznych, jakie wywołują leki biologiczne wprowadzone do organizmu.

Omawiane leki są białkami wytwarzanymi przez żywe komórki. Tym samym ich produkcja wymaga odmiennej kontroli niż synteza leków niskocząsteczkowych. Możliwe są pewne odmienności końcowego produktu, wynikłe ze zmian technologicznych zachodzących na różnych etapach wytwarzania substancji czynnej. Nie mają one zwykle, przy obecnym stanie produkcji i kontroli leków biologicznych, znaczenia dla praktyki klinicznej.

Stworzenie koncepcji i bieżąca produkcja leków biologicznych są bardzo kosztowne. Z tego względu wprowadzenie poszczególnych leków do praktyki klinicznej oparto przede wszystkim na badaniach ich skuteczności i bezpieczeństwa. W tym względzie wszystkie stosowane leki były przebadane w sposób zbliżony i spełniły wszystkie wymogi prawne organów dopuszczających leki do stosowania. Kolejnym źródłem informacji o lekach biologicznych są obserwacje porejestracyjne w dużych grupach chorych, gromadzone w tzw. rejestrach leków biologicznych. Pozwalają one ocenić skuteczność, mniej lub bardziej odległe skutki terapii i bezpieczeństwo stosowania leków biologicznych w nieselekcjonowanych grupach chorych, co

stanowi uzupełnienie badań klinicznych.

Nie ma wątpliwości, że leki biologiczne istotnie zwiększyły skuteczność leczenia takich chorób, jak reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów i łuszczycowe zapalenie stawów, a prawdopodobnie też na niektóre inne choroby zapalne. Jednocześnie jest dobrze wiadomo, że nie dają one trwałego wyleczenia, nie są skuteczne u wszystkich chorych, odsetek długotrwałych remisji bez stosowania leków jest stosunkowo mały, a przyjmowanie leków biologicznych może łączyć się z występowaniem pewnych działań niepożądanych [1, 2].

Liczba leków biologicznych stosowanych w chorobach reumatycznych stopniowo się zwiększa. Nowe leki są oceniane zgodnie z wymogami rejestracyjnymi. Nieliczne są jednak dane dotyczące porównania poszczególnych preparatów. Przedmiotem pracy jest omówienie różnych aspektów porównywania leków biologicznych stosowanych w reumatologii.

Rodzaje leków biologicznych stosowanych w reumatologii

Podstawowym kryterium klasyfikacji leków biologicznych jest ich mechanizm działania. Na tej podstawie można wyróżnić następujące grupy leków mających zastosowanie w reumatologii:

- leki zmniejszające działanie czynnika martwicy nowotworów (tumor necrosis factor – TNF-),
- lek zmniejszający działanie interleukiny 6,
- lek hamujący aktywację limfocytów T,
- lek zmniejszający populację komórek B,
- leki zmniejszające działanie interleukiny 1.

Najwięcej uwagi poświęcono grupie pierwszej leków, które określa się jako antagonistów TNF-, a czasami jako inhibitory TNF-. Zarejestrowane leki z tej grupy można podzielić na trzy podgrupy: przeciwciała monoklonalne, analogi rozpuszczalnego receptora dla TNF- i pegylowany fragment przeciwciała monoklonalnego.

Przeciwciała monoklonalne są grupą leków, które eliminują TNF- na zasadzie reakcji antygen–przeciwciało. Stosuje się trzy leki z tej grupy, wykazujące pewne odmienności. Najdłużej stosowany jest infliksymab będący chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym klasy G1, zbudowanym z ludzkiego fragmentu stałego i mysiego regionu zmiennego przeciwciała przeciwko ludzkiemu TNF-. Lek jest podawany dożylnie i zarejestrowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (stosowany razem z metotreksatem) oraz zesztywniającego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, a także choroby Leśniowskiego i Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i łuszczycy.

Drugim lekiem z podgrupy przeciwciał monoklonalnych jest adalimumab, ludzka rekombinowana immunoglobulina klasy G1 skierowana przeciwko TNF-. Lek podaje się podskórnie, a wskazania rejestracyjne obejmują wielostawową postać młodzieńczego zapalenia stawów u dzieci, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów, a także wrzodziejące zapalenie jelit i chorobę Leśniowskiego i Crohna u dorosłych lub dzieci.

Trzecim lekiem będącym przeciwciałem monoklonalnym jest golimumab. Jest on ludzką immunoglobuliną klasy G1 () przeciwko TNF- o różnej glikacji i masie cząsteczkowej 150–151 kDa. Lek podaje się podskórnie. Jest on zarejestrowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (z metotreksatem), zesztywniającego zapalenia stawów i łuszczycowego zapalenia stawów.

Druga podgrupa antagonistów TNF posiada tylko jednego przedstawiciela. Jest nim

etanercept. To białko fuzyjne, a więc będące połączeniem dwóch zewnątrzkomórkowych domen ludzkiego receptora dla TNF – TNFRp75 z fragmentem Fc ludzkiej immunoglobuliny G1. Etanercept łączy się z TNF-□ i limfotoksyną (TNF-□) na zasadzie łączenia liganda z receptorem. Tym samym zmniejsza ilość wolnego, czynnego TNF-□ i naśladuje naturalny mechanizm działania tzw. rozpuszczalnych receptorów. Są to oderwane fragmenty zewnątrzkomórkowe receptorów komórkowych, łączące się z ligandem i uczestniczące w kontroli stężenia czynnego ligandu.

Trzecia podgrupa antagonistów TNF również posiada jednego przedstawiciela, którym jest certolizumab. To rekombinowany, humanizowany fragment Fab przeciwciała przeciwko ludzkiemu TNF-□□ połączony z glikolem polietylenowym. Połączenie z glikolem polietylenowym zapewnia ochronę przed degradacją i tym samym fragment Fab przeciwciała cechuje się okresem półtrwania w organizmie zbliżonym do naturalnego przeciwciała klasy G. Fragment przeciwciała występujący w leku zapewnia możliwość swoistego wiązania TNF-□, a brak w cząsteczce fragmentu Fc sprawia, że pozbawiony jest on możliwości oddziaływania z receptorem dla Fc i indukowania cytotoksyczności.

Pozostałe grupy leków biologicznych stosowanych w reumatologii są reprezentowane przez pojedyncze leki.

Lekiem przeciwcytokinowym jest tocilizumab – rekombinowane, humanizowane przeciwciało klasy G1 (□) skierowane przeciwko receptorowi interleukiny 6. Lek podaje się dożylnie i posiada on rejestrację do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i niektórych postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Odmienny mechanizm działania wykazuje rytuksymab. Jest to chimeryczne, mysio-ludzkie przeciwciało klasy G1 (□) skierowane przeciwko białku CD20. Białko CD20 występuje na powierzchni limfocytów B. Połączenie przeciwciała z białkiem CD20 powoduje eliminację limfocytów B. Rytuksymab jest zarejestrowany do leczenia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (razem z metotreksatem), a także onkohematologicznych chorób rozrostowych limfocytów B. Lek podaje się dożylnie.

Abatacept jest lekiem reprezentującym odmienny mechanizm działania. Jest to białko fuzyjne, złożone z zewnątrzkomórkowego fragmentu ludzkiego białka CTLA4 połączonego ze zmodyfikowanym fragmentem Fc ludzkiej immunoglobuliny G1. Lek oddziałuje hamująco na proces aktywacji limfocytów T. Głównym sygnałem aktywacji limfocytów T jest przekazanie fragmentu antygenu przez komórkę prezentującą antygen. Do aktywacji jest wymagany też sygnał dodatkowy, tzw. kostymulacja polegająca na połączeniu się białek CD28 i CD80/86 występujących na wymiennych komórkach. Lek konkuruje z białkiem CD28 o wiązanie białka CD80/86 i tym samym blokuje kostymulację niezbędną do aktywacji limfocytów T i rozwoju swoistej odpowiedzi immunologicznej [3].

Rzadko w Polsce stosuje się lek z ostatniej wymienionej grupy. Anakinra to rekombinowany, występujący w organizmie człowieka antagonista receptora interleukiny 1, który wiąże się z receptorem, ale nie wywołuje transdukcji sygnału, tj. aktywacji receptora.

Przedstawiony przegląd leków biologicznych ukazuje ich zróżnicowanie, zarówno co do mechanizmu działania, jak i różnic w budowie. Uzasadnia więc poszukiwanie wiarygodnych metod porównywania skuteczności klinicznej wymienionych leków.

Złożoność procesu porównywania leków biologicznych

Leki biologiczne stosowane w reumatologii oddziałują na różne etapy rozwoju zapalenia. Dlatego mówiąc o ich porównaniu, należy określić, jakie kryteria przy tym będą uwzględnione.

Najprościej jest określić kryteria kliniczne. Wszystkie leki były przedmiotem badań klinicznych

przeprowadzonych zgodnie z ogólnie przyjętymi założeniami. Badania te prawie zawsze zestawiały grupy chorych leczonych metotreksatem z grupą chorych leczonych lekiem biologicznym z metotreksatem lub tylko lekiem biologicznym. Ocenianymi wskaźnikami skuteczności klinicznej były wskaźniki poprawy wg American College of Rheumatology określone w skrócie jako ACR20, ACR50 i ACR70. Często oznaczano poprawę mierzoną innymi wskaźnikami aktywności choroby (np. DAS28, SDAI, CDAI) oraz oceną jakości życia.

Nieliczne są badania bezpośrednio porównujące omawiane leki. Dlatego ich porównanie jest możliwe tylko w sposób pośredni. Należy też wspomnieć, że badania rejestracyjne leków biologicznych nie zawsze są w pełni porównywalne. Wynika to z faktu, że pomiędzy badaniami były różnice metodologiczne. Dotyczyły one m.in. dawki metotreksatu, zaawansowania i aktywności choroby, czasu trwania choroby i wcześniej stosowanego leczenia. Różnice są spowodowane kilkoma czynnikami. Kolejne leki były badane w różnym czasie i stopniowo zdobywano doświadczenie w terapii lekami biologicznymi. Tym samym badania kliniczne kolejno wprowadzonych leków były bardziej precyzyjnie projektowane, również w aspekcie doboru populacji chorych objętych badaniem. Należy też pamiętać, że poszczególne leki mają nieco odmienne umiejscowienie w strategii postępowania leczniczego. Dotyczy to leków stosowanych u chorych uprzednio już leczonych zarówno lekami biologicznymi, jak i syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.

Metoda pośredniego porównywania leków opiera się na założeniu, że dwa lub więcej odrębne badania leków mają porównywalne grupy odniesienia. Jeżeli wykażemy, że placebo lub częściej sam metotreksat mają zbliżoną skuteczność w grupie odniesienia wtedy można domniemywać, że porównanie wyników działania leku w grupach badanych odrębnych prób jest wiarygodne. Czasami stosuje się dodatkowy zabieg w postaci wyliczenia względnej skuteczności w odrębnych badaniach i jej porównania. Przykładowo, jeżeli dwa badania mają podobne grupy odniesienia i lek A w pierwszym badaniu okazał się skuteczniejszy od wyniku grupy odniesienia o 60%, a lek B w drugim badaniu okazał się skuteczniejszy o 20%, to można wnioskować, że lek A jest 1,3 razy skuteczniejszy od leku B (160 : 120 = 1,3). Powyższe obliczenia ilustruje następujący przykład. W pierwszym badaniu zastosowanie samego metotreksatu spowodowało zmniejszenie wskaźnika DAS28 z 6,0 do 5,0, natomiast zastosowanie metotreksatu z lekiem A skutkowało zmniejszeniem wskaźnika do 4,4. Zatem poprawa w grupie chorych otrzymujących lek A wyniosła 160% w porównaniu z grupą odniesienia. W drugim badaniu sam metotreksat spowodował zmniejszenie wskaźnika DAS28 z 6,6 do 5,0. Podanie leku B razem z metotreksatem spowodowało zmniejszenie wskaźnika do 4,68. Przyjmując, że zmiana aktywności choroby w grupie otrzymującej metotreksat to 100%, lek A zmniejszył aktywność o 160%, a lek B o 120%. Oczywiście wynik obliczeń zakłada, że efekt metotreksatu w grupie kontrolnej był zbliżony w obu badaniach, ale też pokazuje pewną względność tak uzyskanego wyniku. Oczywiście, kluczowe dla takich porównań jest podobieństwo grup kontrolnych [4].

Odmienną metodą pośredniego porównania leków (indirect treatment comparison) wyróżnia się szczególnie technika określona jako mieszana metoda porównywania skuteczności leczenia (mixed treatment comparison). Jej cechą jest uwzględnienie odrębne każdego ramienia badawczego w poszczególnych próbach klinicznych. Prostą tradycyjną metodą statystyczną jest metaanaliza obejmująca tylko zbiorcze wyniki poszczególnych badań.

Wspomnieć trzeba o stosunkowo mało znanej statystyce w ujęciu bayesowskim. Jest to statystyka oparta na wnioskowaniu w warunkach niepewności. W statystyce „tradycyjnej” wnioskowanie oparte jest na prawdopodobieństwie występowania zdarzenia losowego, czyli

częstości występowania zdarzenia w dużej liczbie identycznych prób. Dla zjawisk stosunkowo rzadkich trzeba zebrać odpowiednią liczbę prób, a w naukach medycznych – identycznych prób. Druga metoda pojmowania prawdopodobieństwa – metoda bayesowska (od twórcy Thomasa Bayesa), zakłada prawdopodobieństwo a priori jako miarę racjonalnego przekonania, że zdarzenie wystąpi. Prawdopodobieństwo a priori zamieniamy w prawdopodobieństwo a posteriori po wykonaniu badań. Taka analiza prawdopodobieństwa jest możliwa w analizie zdarzeń mało powtarzalnych, uwzględnia błędy pomiarowe i stosunkowo małą liczbą zdarzeń. Stosując statystykę opartą na rachunku prawdopodobieństwa („tradycyjną"), na pytanie, jakie jest prawdopodobieństwo wypadku lotniczego na trasie Warszawa–Paryż, możemy odpowiedzieć, że równe zeru, bo o ile pamiętam, nigdy na tej trasie nie doszło do wypadku. Podejście bayesowskie, a więc racjonalne przekonanie, mówi nam, że prawdopodobieństwo to jest małe, ale większe od zera. To popularny przykład odróżniający oba sposoby statystycznego ujęcia prawdopodobieństwa. Piszę o tym, ponieważ większość prac (z wyjątkiem metaanaliz) porównujących leki biologiczne to analizy w ujęciu bayesowskim.

Inaczej wyglądają wyniki uzyskane z danych zawartych w rejestrach leków biologicznych. Niestety, wiele czynników wpływa też na ich wiarygodność. Należą do nich zasady leczenia (np. kolejność stosowanych leków biologicznych, dobór chorych kwalifikowanych do leczenia, zasady określania remisji i inne) często uwarunkowane wymogami płatnika, a także różnice we wprowadzeniu poszczególnych leków na rynki kolejnych krajów.

Analizy porównawcze leków

W ostatnich latach ogłoszono wyniki pośrednich analiz działania leków biologicznych.

Pierwszą analizą pośrednio porównującą dane statystyczne opublikowano w 2007 r. [5]. Nie wykazała ona różnic w efektywności pomiędzy adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, przyjmując za punkt kończący uzyskanie ACR50. Wszystkie leki miały przewagę nad placebo. W 2009 r. ogłoszono przegląd Cochrane [6], który podobnie wykazał zbliżoną efektywność terapeutyczną wymienionych leków oraz rytuksymabu i abataceptu. Pewną przewagę nad pozostałymi lekami wykazywał rytuksymab. W 2010 r. Gert i wsp. [7] odnotowali większy odsetek osiągania wskaźnika ACR70 przy stosowaniu tocilizumabu niż abataceptu lub rytuksymabu.

Jedną z pierwszych analiz porównawczych była praca Devine i wsp. [8]. Przedmiotem analizy były 23 badania kliniczne wszystkich stosowanych leków biologicznych, ogłoszone pomiędzy 2007 a 2010 r. Wybrano tylko badania, w których określono wynik końcowy wskaźnikiem ACR50 mierzonym po 6 lub 12 miesiącach leczenia. Uzyskane wyniki, określone ilorazem szans (odds ratio – OR) wykazały przewagę leku biologicznego z metotreksatem nad samym metotreksatem, a ilorazy szans przedstawiały się następująco: certolizumab OR = 2,6, tocilizumab OR = 1,7, rytuksymab OR = 1,6, infliksymab OR = 1,6, etanercept OR = 1,4, adalimumab OR = 1,4, golimumab OR = 1,4, abatacept OR = 1,2. Iloraz szans dla anakinry był równy 1,0. Porównano też leki między sobą, nie wykazując znamiennej różnicy. Ocena wyników rocznej terapii wykazała następującą przewagę leków biologicznych podawanych z metotreksatem nad samym metotreksatem: certolizumab (OR = 2,0), rytuksymab (OR = 1,4), infliksymab (OR = 1,4). Ograniczeniem tego badania był różnorodny układ analizowanych badań. Próbą ujednolicenia było przyjęcie tylko jednego wskaźnika końcowego ACR50.

Schmitz i wsp. [9] przeanalizowali 16 badań klinicznych dotyczących tylko antagonistów TNF-α stosowanych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów niereagujące na terapię metotreksatem. Do analizy włączono wszystkie badania ogłoszone w języku angielskim, które oprócz wyżej wymienionych warunków porównywały poprawę określaną wskaźnikiem ACR20 i

ACR50 oraz poprawę wskaźnika jakości życia HAQ po 24 tygodniach (w dwóch przypadkach włączono badania oceniające chorych po 30 lub 18 tygodniach). Oceniano liczbę chorych osiągających ACR20 lub ACR50 oraz średnią poprawę wskaźnika HAQ. Wykazano, że wszystkie badane leki mają znaczącą przewagę nad samym metotreksatem. Największą przewagę miał certolizumab (OR = 4,9 dla ACR20; OR = 5,9 dla ACR50), a najmniejszą golimumab i infliksymab (golimumab 1,9 dla ACR20; OR = 2,9 dla ACR50; infliksymab OR = 1,9 dla ACR20; OR = 2,4 dla ACR50). Porównując poszczególne leki ze sobą wykazano, że przy przyjęciu kryterium wskaźnika ACR20 certolizumab ma przewagę nad adalimumabem, infliksymabem i golimumabem. Stosując kryterium wskaźnika ACR50, etanercept okazał się równie skuteczny jak certolizumab, a oba te leki mają przewagę nad golimumabem i infliksymabem. Zbliżone wyniki dostarczyło pośrednie porównanie wpływu leków na jakość życia. W zestawieniu z samym metotreksatem najskuteczniejszy okazał się etanercept. Etanercept i certolizumab okazały się skuteczniejsze od adalimumabu.

Uzyskane wyniki wymagają ostrożnej interpretacji. W analizie uwzględniono 5 badań adalimumabu, 4 infliksymabu, 2 etanerceptu, 2 golimumabu i 3 certolizumabu. Wiek chorych był zbliżony, ale badania różniły się liczbą uprzednio stosowanych syntetycznych leków modyfikujących, a stosowana dawka metotreksatu tylko w 2 badaniach wynosiła 19 mg/tydzień, a najczęściej wynosiła 15 mg/tydzień lub nawet mniej. W większości badań czas trwania choroby wynosił 6–12 lat. W pracy nie sprecyzowano dawki leku biologicznego, uwzględniając wszystkie badane dawki.

Zbliżoną analizę, lecz uwzględniającą także bezpieczeństwo prowadzonej terapii, ogłosili Aaltonen i wsp. [10]. Przeanalizowali oni pięć leków z grupy antagonistów TNF-, opisanych w 41 badaniach klinicznych. Wykazali, że prawdopodobieństwo poprawy u chorych (mierzone jako ACR50) przy stosowaniu leków biologicznych jest średnio 4,07 razy większe niż przy stosowaniu placebo (bez metotreksatu). Najwyższe prawdopodobieństwo skuteczności monoterapii wyliczono dla etanerceptu (OR = 8,61), certolizumabu (OR = 5,95) i adalimumabu (OR = 4,34). Porównując lek biologiczny stosowany z metotreksatem z samym metotreksatem, wykazano przewagę dla wszystkich leków, najwyraźniejszą dla certolizumabu i golimumabu. Co ciekawe, Aaltonen i wsp. nie wykazali, że większe dawki leków biologicznych są bardziej skuteczne. Praca miała charakter metaanalizy, jej ograniczeniem był różny okres prowadzonych badań oraz różne dawki stosowanego metotreksatu.

Desai i wsp. [11] analizowali badania kliniczne 9 leków biologicznych (z różnych grup) stosowanych w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Ocenie poddano 44 badania kliniczne, a analizowanym wskaźnikiem było zaprzestanie leczenia. Porównanie leków biologicznych z placebo wykazało, że znacznie rzadsze zaprzestanie leczenia dotyczy certolizumabu (OR = 0,10), etanerceptu (OR = 0,32), rytuksymabu (OR = 0,36) i abataceptu (OR = 0,58). Dla pozostałych leków zależność nie była istotna. Uwzględniając przyczyny zaprzestania leczenia, brak skuteczności działania leku w porównaniu z placebo był 5 razy rzadszą przyczyną przerwania leczenia i był zbliżony dla wszystkich leków biologicznych. Odmiennie przedstawiają się wyniki analizy zaprzestania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Ogólne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z tego powodu jest o 41% większe przy stosowaniu leków biologicznych niż placebo, a ilorazy szans dla poszczególnych leków przedstawiają się następująco: certolizumab (OR = 2,73), infliksymab (OR = 2,09), tocilizumab (OR = 1,94), anakinra (OR = 1,58) i adalimumab (OR = 1,60). O ile porównanie leku biologicznego z placebo dostarcza wyników dających się w pewnym stopniu przewidzieć, to o wiele ciekawsze jest zestawienie pośrednie porównania leków między sobą.

Analizując wszystkie możliwe pary leków w aspekcie zaprzestania terapii, nie wykazano bardzo dużych różnic. Rzadsze zaprzestanie leczenia stwierdzono przy stosowaniu certolizumabu w stosunku do kilku leków biologicznych, a w następnej kolejności znalazły się etanercept (OR = 1,97 w porównaniu z adalimumabem, OR = 3,21 w porównaniu z anakinrą). Jeżeli uwzględniono przyczynę zaprzestania leczenia, to najczęściej przerywano leczenie z powodu braku skuteczności przy stosowaniu anakinry, a korzystnie wypadły certolizumab (OR = 5,84), etanercept (OR = 3,14), tocilizumab (OR = 2,76) oraz rytuksymab i adalimumab. Wykazano też rzadsze przerywanie leczenia przy stosowaniu certolizumabu w porównaniu z abataceptem i infliksymabem. Zaprzestanie leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych było zbliżone dla wszystkich leków, a najniższy odsetek przerwania leczenia z tego powodu wykazano w przypadku abataceptu, etanerceptu i rytuksymabu. Etanercept wykazywał mniejszą częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych niż adalimumab, a adalimumab niż certolizumab. Również i ta analiza ma swoje ograniczenia. W pracy nie zestawiono danych demograficznych chorych ani charakterystyki ich choroby (np. czasu trwania). Odmienne mogły też być kryteria powodujące zaprzestanie leczenia. Brakuje również danych o współstosowaniu metotreksatu i innych syntetycznych leków modyfikujących.

Kolejne analizy przyniosły zbliżone wyniki. W 2011 r. Turkstra i wsp. [12] ogłosili wyniki pośredniego porównania leków (metodą mixed treatment comparison) stosowanych przez krótki okres. Uwzględniono chorych na reumatoidalne zapalenie stawów trwające ponad 3 lata, a skuteczność leków oceniano po 6 miesiącach. Analiza wykazała stosunkowo niewielką skuteczność ana kinry. Najwyższą skuteczność odnotowano dla certolizumabu (ACR20: OR = 19,18; ACR50: OR = 22,23; ACR70: OR = 41,17), golimumabu, etanerceptu oraz tocilizumabu.

Ponad 21 500 pacjentów z 50 badań klinicznych objęła metaanaliza Mandema i wsp. [13]. Zaletą pracy jest uwzględnienie dawek leków biologicznych oraz grup chorych uprzednio leczonych lub nieleczonych metotreksatem. W przeciwieństwie do wczesnych analiz wykazano zależność skuteczności od dawki leku biologicznego, ale tylko do antagonistów TNF-. Pod względem skuteczności leki zostały ustawione w narastającej kolejności: certolizumab, etanercept, adalimumab, infliksymab i golimumab. Wymieniona metaanaliza ma jednak wiele ograniczeń interpretacyjnych.

Wyniki pośredniego porównania skuteczności leków biologicznych w opornym na leczenie reumatoidalnym zapaleniu stawów przedstawili Gallego-Galisteo i wsp. [14]. Mimo podjęcia nieco innego problemu, przeprowadzona analiza dostarczyła zbliżonych wyników i oparta była na podobnych pracach jak poprzednie. Korzystając ze wskaźnika ACR50, wykazano, że etanercept z metotreksatem jest o 35% skuteczniejszy od samego metotreksatu. Porównując leki ze sobą, największą efektywność wykazywały etanercept, tocilizumab i certolizumab. Przy zastosowaniu wskaźnika ACR20 największa skuteczność cechowała certolizumab.

W 2013 r. ukazały się prace bezpośrednio porównujące tocilizumab z adalimumabem stosowane bez metotreksatu. Badano chorych na aktywne reumatoidalne zapalenie stawów (DAS 6,8) trwające 6,3–7,3 roku. Wykazano znaczne zmniejszenie wskaźnika DAS28 w grupie otrzymującej tocilizumab (różnica aktywności choroby przed leczeniem i po leczeniu wynosiła –3,3) w porównaniu z chorymi leczonymi adalimumabem (–1,8). Zbliżony w obu grupach był odsetek występowania działań niepożądanych [15].

W styczniu 2013 r. ukazała się praca Weinblatta i wsp. [16] przedstawiająca wyniki bezpośredniego porównania abataceptu i adalimumabu. Porównanie skuteczności u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, nieodpowiadających na leczenie metotreksatem, ale

nieleczonych uprzednio żadnym lekiem biologicznym wykazało podobną skuteczność obu leków, podobną kinetykę uzyskania poprawy klinicznej i podobny stopień zahamowania rozwoju uszkodzenia stawów oceniany radiologicznie. Bezpieczeństwo leczenia było również zbliżone.

Podsumowanie

Lekarz praktyk, spoglądając na tytuł tej pracy, oczekuje po przeczytaniu dość monotonnego przeglądu publikacji ostatecznej odpowiedzi na pytanie: który lek jest lepszy lub silniejszy? Mimo że takie jest nasze pierwsze skojarzenie, musimy się zastanowić nad słusznością tego pytania. Podobnie jak nielekarze w mass mediach często niewłaściwie piszą o silnych i słabych antybiotykach, tak i w reumatologii trudno jest mówić o silniejszym lub słabszym leku biologicznym. Tak jak antybiotyk jest skuteczny, jeżeli drobnoustrój jest wrażliwy, a lek jest tolerowany przez chorego, tak i w reumatologii tylko część chorych odpowiada na leczenie. Niestety, w reumatologii nie znamy metod przynajmniej sugerujących podatność reumatologicznego zapalenia stawów na określony lek. Leki biologiczne, w przeciwieństwie do antybiotyków, są jedynie lekami objawowymi, ukierunkowanymi na zależne od zapalenia procesy uszkodzenia stawów i narządów wewnętrznych.

W praktyce klinicznej staramy się dobrać leczenie do konkretnego chorego, niestety niewiele jest przydatnych do tego narzędzi. Pomocne mogą być co najwyżej dane dodatkowe, np. sposób podawania leku preferowany przez chorego lub ewentualne różnice w zdolności leków do aktywowania latentnej gruźlicy, chociaż ten ostatni argument jest dość trudny do udokumentowania w naszej dobrej sytuacji epidemiologicznej. Podejmując decyzję o wyborze leku biologicznego dla konkretnego chorego, lekarz może mieć różne priorytety. Może to być oczekiwana skuteczność, szybkość działania (tj. możliwość oceny skuteczności po krótkim czasie) i bezpieczeństwo. Między stosowanymi lekami występują różnice w tych aspektach [17]. Dlatego nie zamierzam w podsumowaniu tej pracy zestawiać leków w kolejności ich skuteczności. Pozostawiam wyniki poszczególnych prac do własnej interpretacji lekarza mającego na uwadze konkretnego chorego. Wynika to także z istotnych ograniczeń w przygotowaniu zestawień porównywanych leków. Jest ich kilka. Reumatoidalne zapalenie stawów nie jest chorobą jednolitą. Wskazuje na to skuteczność wszystkich badanych leków ograniczająca się do 50–60% chorych. Niestety, nie znamy sposobu wstępnego określenia podatności konkretnego chorego na leczenie. Można też przyjąć, że podgrupa chorych seronegatywnych jest bardziej oporna na leczenie, a kiedyś może się okazać odmienną etiopatogenetycznie chorobą. Układ prowadzonych badań też jest bardzo różny, co utrudnia porównywanie wyników. Dotyczy to nie tylko stosowanego metotreksatu (dawki bez leku biologicznego, dawki z lekiem biologicznym, stosowanie leku biologicznego u chorych opornych na metotreksat), lecz także czasu trwania choroby, uprzednio stosowanych syntetycznych leków modyfikujących i nasilenia procesu zapalnego. Pewien błąd pomiarowy tkwi we wskaźnikach oceny aktywności choroby. Dowodem tego są obserwacje, że remisja określana tymi wskaźnikami nie zawsze gwarantuje brak dalszego postępu zmian strukturalnych. Takie ujęcie problemu jest zgodne z ogłaszanymi corocznie analizami terapii biologicznej przez European League Against Rheumatism.

Spoglądając na wyniki prac porównujących leki, trzeba pamiętać, że uzyskano je nieco odmiennymi metodami, inna była też selekcja badań uwzględnionych w zbiorczej

analizie. Stosowane leki należą do różnych grup, oddziałujących na różne mechanizmy procesu zapalnego. Nie wiadomo, czy chorzy różnią się między sobą drogą metaboliczną aktywacji procesu zapalnego i czy różnią się w możliwości uruchamiania alternatywnej drogi aktywacji zapalenia po zablokowaniu jednej przez lek.

Przy doborze leku dla konkretnego chorego istotny jest obowiązujący schemat leczenia, który daje ograniczony zakres wyboru leków. W ostatniej dekadzie strategia terapeutyczna zalecana u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów ulegała zmianie, co może dodatkowo mieć wpływ na wyniki badań porównywanych leków.

W grupie antagonistów TNF- stosuje się trzy typy leków. Wydaje się, że wykazują one pewne różnice. Można też przyjąć, że nowe leki (certolizumab) wyprodukowane na podstawie doświadczeń i obserwacji ze stosowaniem dawniej wprowadzonych leków mają pewną przewagę. Jest ona zawarta w wynikach niektórych analiz. W 2011 r. ogłoszono bayesowską analizę porównującą certolizumab z innymi lekami biologicznymi, którą oparto na 19 badaniach klinicznych. Wskazuje ona na porównywalną, a w niektórych sytuacjach istotnie większą skuteczność leku w stosunku do innych leków biologicznych stosowanych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów [18].

Trzeba sobie też uświadomić, że opracowanie, produkcja i sprzedaż leków biologicznych mają istotny wymiar ekonomiczny. Nie można więc wykluczyć, że wpływa to na projektowanie i finansowanie bezpośrednich analiz zestawiających „stary" lek i nowo wprowadzony preparat. Jednakże wiele pośrednich analiz neguje istotne różnice w całościowej ocenie skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych. Kończąc podsumowanie, wydaje mi się, że nie dysponujemy dostatecznymi narzędziami badawczymi (a raczej materiałem badawczym), aby w pełni obiektywnie porównać stosowane leki biologiczne. Nie ulega jednak wątpliwości, że różnią się one między sobą. Dlatego reumatolog, na tyle, na ile może (ze względu na zasady finansowania leczenia i zalecane schematy terapeutyczne), powinien indywidualne, zgodnie ze swoją wiedzą i własnym doświadczeniem, dobierać lek do konkretnego chorego. Stara prawda lekarska mówi, że rekomendacje nie zwalniają lekarza z myślenia, a w medycynie nie może nigdy zabraknąć rozumu i serca lekarza.

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Scott DL. Biolgics-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. Nature 2012; 91: 30-43.
2. Blüml S, Scheinecker C, Smolen JS, Redlich K. Targeting TNF receptors in rheumatoid arthritis. Intern. Immunol 2012; 24: 275-281.
3. Malaviya A, Östör AJ. Rheumatoid arthritis and the era of biologic therapy. Inflamnopharmacol 2012; 20: 59-69.
4. Kucharz EJ. Nowa metoda porównywania różnych leków badanych w odrębnych problemach klinicznych (mixed treatment comparison). Reumatologia 2009; 47: 310-311.
5. Nixon RM, Bansback N, Brennan A. Using mixed treatment comparison and meta-regression to perform indirect comparisons to estimate the efficacy of biologic treatments in rheumatoid arthritis. Stat Med 2007; 26: 1237-1254.
6. Singh JA, Christiansen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev 2009; 4: CD007848.

7. Gert GJD, Hochberg MC, Boers M, et al. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease – modyfying antirheumatic drugs. Semin Arthritis Rheum 2010; 39: 425-441.
8. Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Sullivan SD. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparison approach. Pharmacotherapy 2011; 31: 39-51.
9. Schmitz S, Adams R, Walsh CD, et al. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrating differences between treatments: a Bayesian approach. Ann Rheum Dis 2012; 71: 225-230.
10. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, et al. Systemic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF bloking agents in treatment of rheumatoid arthritis. PLOS One 2012; 7: e30275.
11. Desai RJ, Hansen RA, Rao JK, et al. Mixed treatment comparison of the treatment discontinuations of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in adults with rheumatoid arthritis. Ann Pharmacother 2012; 46: 1491-1505.
12. Turkstra E, Ng SK, Senffham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. Curr Med Res Opin 2011; 27: 1885-1897.
13. Mandema JW., Salinger DH, Baumgartner SW, Gibbs MA. A dose-response meta-analysis for quantifying relative efficacy of biologics in rheumatoid arthritis. Nature 2011; 90: 828-835.
14. Gallego-Galisteo M, Villa-Rubio A, Alegre-del Rey E, et al. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. J Clin Pharm Ther 2011; 37: 301-307.
15. Van der Heijde D, Keyston EC, Curtis JR, et al. Timing and magnitude of initial change in disease activity score 28 predicts the likelihood of achieving low disease activity at 1 year in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol: a post-hoc analysis of the RAPID 1 trial. J Rheumatol 2012; 39: 1326-1333.
16. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. Arthritis Rheum 2013; 65: 28-38.
17. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al.; ADACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. Lancet 2013; 381: 1541-1549.
18. Launois R, Avouac B, Berenbaum F, et al. Comparison of certolizumab pegol with other anticytokine agents for treatment of rheumatoid arthritis: a multiple-treatment Bayesian metaanalysis. J Rheumatol 2011; 38: 835-845. Źródło: Eugeniusz J. Kucharz Reumatologia 2014; 52, 2: 112–119 DOI (digital object identifier): 10.5114/reum.2014.42796|31.07.2014
http://www.ereumatologia.pl/Jak-porownac-leki-biologiczne-stosowane-w-reumatologii-,13615.html