

Lekarz Magdalena Kaniewska

„Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku biopodobnego (Inflectra), w porównaniu do leku referencyjnego (Remicade) i adalimumabu (Humira) w terapii dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna”.

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. Grażyna Rydzewska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia
Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit CSK MSWiA w Warszawie



**Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Warszawa 2020

Magdalena Kaniewska
Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii
CSK MSWiA w Warszawie
1403373

KIEROWNIK
Kliniki Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii
Centralnego Szpitala Specjalistycznego MSWiA w Warszawie
[Signature]
prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska

STRESZCZENIE:

„Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku biopodobnego (Inflixtra) w porównaniu do leku referencyjnego (Remicade) i adalimumabu (Humira) w terapii dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna”.

Założenia pracy:

Lek biopodobny (Inflixtra) został dopuszczony w Polsce jako ekwiwalent do leku oryginalnego (Remicade) i zaaprobowany do użycia w tych samych wskazaniach co oryginalny Infliksymab. Tym niemniej na początku nie dysponowano wystarczającymi danymi co do jego skuteczności i bezpieczeństwa w terapii dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Cel pracy:

Badanie składa się z dwóch etapów:

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku biopodobnego (Inflixtra) w porównaniu do leku oryginalnego (Remicade) i do adalimumabu (Humira) w terapii dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w trakcie rocznej terapii oraz ocena nawrotów choroby w czasie 12- miesięcznej obserwacji.

Dodatkowo oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leku biopodobnego w porównaniu do leku oryginalnego (z wyłączeniem chorych leczonych adalimumabem) u pacjentów nieleczonych wcześniej biologicznie w porównaniu z pacjentami leczonymi w przeszłości lekami anty-TNF α .

Pacjenci i metody:

Jest to jednośrodkowe retrospektywne badanie kliniczne oceniające kohortę 286 dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy byli leczeni w Klinice Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych CSK MSWiA w Warszawie w okresie od marca 2013 do września 2015. Wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymali Remicade, Inflectrę lub Humirę, w oparciu o te same kryteria włączenia do Programu Lekowego (CDAI>300 lub aktywna przetoka okołodbytowa). Aktywność choroby mierzona w skali CDAI była oceniana

w momencie kwalifikacji do leczenia biologicznego, po zakończeniu terapii indukcyjnej, po roku leczenia oraz po 12 miesiącach obserwacji po zakończonej terapii.

Wyniki:

Pierwsza część pracy:

Nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy trzema grupami pacjentów w zakresie wieku, płci, czasu trwania choroby, zasięgu zmian chorobowych, stosowanych dodatkowych leków i palenia papierosów. Z 286 pacjentów prawie 50% było wcześniej operowanych, bez różnicy znamiennej statystycznie pomiędzy grupami. Ponad 30% pacjentów z każdej grupy chorych otrzymywało wcześniej terapię anti-TNF α . Większość chorych było steroidozależnych i otrzymywało jednocześnie glukokortykosteroidy w trakcie terapii biologicznej. 247 pacjentów było leczonych immunosupresyjnie (azatiopryna, 6-mercaptopuryna) w trakcie rocznej terapii anti-TNF α i w czasie 12 miesięcznej obserwacji po zakończonej terapii.

U części chorych obserwowano objawy pozajelitowe, jak łuszczyca, rumień guzowaty, seronegatywne zapalenie stawów, pyodermia zgorzelinowa, czy pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, bez różnicy znamiennej statystycznie pomiędzy trzema grupami chorych.

Nie wykazano różnicy znamiennej statystycznie pomiędzy trzema grupami pacjentów otrzymujących infliksymab, lek biopodobny oraz adalimumab, w ocenie aktywności choroby w skali CDAI w momencie kwalifikacji chorego (324, 323 i 322 punktów, $p = 0.95$), po indukcji (79, 74.5 i 86 punktów, $p = 0.99$) i po rocznym leczeniu biologicznym (69, 70 i 66 punktów, $p = 0.78$).

Podobnie, nie było różnicy znamiennej statystycznie w stężeniu CRP pomiędzy grupą leczoną infliksymabem, lekiem biopodobnym i adalimumabem w momencie kwalifikacji (7 mg/l, 8.9 mg/l i 11 mg/l, $p = 0.2$), po indukcji (1.8 mg/l, 2.2 mg/l, i 2.7 mg/l, $p = 0.57$) i po roku leczenia (1.25 mg/l, 1.50 mg/l, i 1.6 mg/l, $p = 0.58$).

Po roku leczenia stężenie kalprotektyny w kale było podobne w grupie pacjentów leczonych infliksymabem, lekiem biopodobnym i adalimumabem (235 μ g/g, 557 μ g/g i 396 μ g/g w kale, $p = 0.24$).

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami pacjentów leczonych infliksymabem, lekiem biopodobnym i adalimumabem w osiągnięciu odpowiedzi klinicznej po roku leczenia: (95%, 94% i 87%, $\chi^2 = 2.08$, $p = 0.35$); remisji klinicznej (76%, 81% i 70%, $\chi^2 = 1.41$, $p = 0.49$) i remisji wolnej od glukokortykosteroidów (78%, 72% i 74%, $\chi^2 = 1.41$, $p = 0.49$).

Zaostrzenie objawów klinicznych w trakcie rocznej obserwacji po zakończonym leczeniu biologicznym było podobne w grupie pacjentów leczonych lekiem biopodobnym i adalimumabem (54% i 61%), ale występowało częściej w grupie pacjentów leczonych infliksymabem (83%; $p < 0.001$). Nie wykazano za to różnicy, jeśli chodzi o czas upływający do zaostrzenia w trzech grupach pacjentów.

Nie zaobserwowano znamiennych statystycznie różnic w bezpieczeństwie trzech stosowanych leków: referencyjnego infliksymabu, leku biopodobnego i adalimumabu. Powikłania w trakcie terapii wystąpiły u 39 pacjentów, z podobną częstością w 3 grupach chorych (infliksymab, 15%; lek biopodobny, 17%; adalimumab, 9%; $p = 0.33$). Najczęściej były to zmiany skórne, jak łuszczyca lub reakcja alergiczna w miejscu podania adalimumabu. Żadne z tych powikłań nie było na tyle ciężkie, aby zakończyć leczenie. Część chorych rozwinęła zapalenie stawów towarzyszące chorobie zapalnej jelit. Reakcje alergiczne wystąpiły u 3 pacjentów z grupy leczonej lekiem biopodobnym i 2 chorych leczonych lekiem referencyjnym. Każdy z tych chorych był w przeszłości leczony biologicznie. Jeden z pacjentów leczonych lekiem biopodobnym rozwinął chorobę posurowiczą. Nie obserwowano żadnych ciężkich powikłań.

Druga część pracy:

Spośród wszystkich pacjentów leczonych przez nas, 168 otrzymywało infliksymab (referencyjny lub biopodobny). 47 pacjentów leczonych lekiem referencyjnym (IFX) i 68 z grupy leczonej lekiem biopodobnym (BIFX) nie było nigdy wcześniej leczonych preparatami anti-TNF α .

Obydwie grupy pacjentów (IFX i BIFX) nie różniły się, jeśli chodzi o wiek, płeć, czas trwania choroby, stosowane dodatkowe leki, czy palenie papierosów ($p > 0, 05$).

Nie wykazano różnicy znamiennej statystycznie pomiędzy chorymi nie leczonymi wcześniej i leczonymi preparatami anti-TNF α w uzyskaniu remisji klinicznej po indukcji i po roku leczenia (79.3 vs. 70.3, $p = 0.17$ i 80.0% vs. 73.6%, $p = 0.97$).

Nie wykazano również różnicy statystycznej pomiędzy dwoma grupami pacjentów leczonych: IFX – 80.9% vs. 79.4%, $p = 0.85$, BIFX – 73.1% vs. 74.1%, $p = 0.93$ nieleczonych wcześniej preparatami anti-TNF α w porównaniu do tych leczonych biologicznie w przeszłości.

Zaostrzenie objawów choroby w trakcie rocznej obserwacji wystąpiło u 44% pacjentów nie leczonych wcześniej biologicznie w porównaniu do 77.8% leczonych w przeszłości i była to różnica znamienna statystycznie ($p < 0,001$). Nie wykazano jednak różnic znamiennych statystycznie w zależności od tego, czy pacjent otrzymywał lek referencyjny, czy biopodobny (anti-TNF α naiwni: IFX-48.8% vs. BIFX-40.9%, $p = 0.42$; anti-TNF α nie-naiwni: IFX-88% vs. BIFX-70.4%, $p = 0.12$).

Działania niepożądane występowały częściej w grupie chorych leczonych w przeszłości biologicznie w porównaniu do tych nieleczonych, jednak bez różnic znamiennych statystycznie porównując lek referencyjny do biopodobnego (13.3% vs. 17.6%). Były to głównie reakcje uczuleniowe, łuszczyca, choroba posurowicza, zmiany skórne. Zaskakująco, w grupie pacjentów dotychczas nieleczonych biologicznie działania niepożądane występowały częściej w grupie chorych leczonych lekiem referencyjnym, w porównaniu do tych leczonych lekiem biopodobnym (8.1% vs. 1.9%), nie wykazano jednak różnicy znamiennej statystycznie ($p=0.14$).

Wnioski:

Wykazano, że lek biopodobny ma podobną skuteczność i bezpieczeństwo, jak jego oryginalny odpowiednik, jak również adalimumab, nie tylko w czasie rocznej terapii, ale również w czasie 12-miesięcznej obserwacji dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Wykazano też, że u pacjentów leczonych wcześniej biologicznie statystycznie częściej dochodzi do zaostrzenia objawów choroby, jednak bez różnic znamiennych statystycznie pomiędzy chorymi leczonymi lekiem referencyjnym i biopodobnym. Jest to pierwsza w Polsce praca porównująca leki referencyjne z lekiem biopodobnym u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z jednoczesną oceną chorych nieleczonych nigdy lekami anti-TNF α w porównaniu do pacjentów leczonych wcześniej takimi lekami.