

Personalizacja leczenia wedolizumabem w nieswoistych chorobach zapalnych jelit: dożylna lub podskórna postać leku w podtrzymaniu remisji

Personalisation of treatment with vedolizumab in inflammatory bowel disease:
intravenous or subcutaneous administration for maintenance therapy

Edyta **Zagórowicz**

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej CMKP

Klinika Gastroenterologii Onkologicznej,

Państwowy Instytut Badawczy, Narodowy Instytut Onkologii

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła



PERSONALIZACJA LECZENIA WEDOLIZUMABEM W NIESWOISTYCH CHOROBACH ZAPALNYCH JELIT: DOŻYLNA LUB PODSKÓRNA POSTAĆ LEKU W PODTRZYMANIU REMISJI

Personalisation of treatment with vedolizumab in inflammatory bowel
disease: intravenous or subcutaneous administration for maintenance
therapy

Edyta **Zagórowicz**

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii

Klinicznej CMKP

Klinika Gastroenterologii Onkologicznej,

Państwowy Instytut Badawczy, Narodowy Instytut Onkologii

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła

Streszczenie

Wedolizumab (Entyvio) jest monoklonalnym przeciwciałem skutecznym w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna. Po 3-4 dawkach podawanych dożylnie w celu indukcji remisji u chorych z poprawą kliniczną stosuje się leczenie podtrzymujące. Początkowo dysponowano wyłącznie Entyvio do podawania dożylnego, ale niedawno zarejestrowano drugą postać leku do podawania podskórnego, która w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego była podobnie skuteczna jak postać dożylna. Następnie skuteczność podskórnej postaci leku w leczeniu podtrzymującym potwierdzono w chorobie Leśniowskiego-Crohna. W artykule omówiono aktualne schematy leczenia wedolizumabem z wykorzystaniem obu postaci. Przedstawiono również dane z piśmiennictwa na temat preferencji pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi w odniesieniu do dożylnego i podskórnego stosowania leków biologicznych. Chociaż wielu pacjentów preferuje leczenie preparatami podskórnymi w warunkach domowych, to inni czują się bezpieczniej, gdy otrzymują lek z rąk fachowego personelu, i nie będą zainteresowani przejściem z leczenia dożylnego na leczenie podskórne.

WEDOLIZUMAB W NOWEJ POSTACI DO PODAWANIA PODSKÓRNEGO

Wedolizumab, humanizowane, monoklonalne przeciwciało IgG1 przeciwko swoistej dla przewodu pokarmowego integrynie $\alpha 4\beta 7$, jest skutecznym w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) i choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) u pacjentów, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego albo antagonistami czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α) [1, 2]. W badaniach, które doprowadziły do rejestracji leku, zarówno w początkowej fazie leczenia (indukcji remisji), jak i w leczeniu podtrzymującym stosowano lek w posta-

ci przeznaczonej do podawania dożylnego (Entyvio IV 300 mg/ampułkę).

W krótkim czasie po zarejestrowaniu wedolizumabu rozpoczęto badanie kliniczne 3. fazy z zastosowaniem preparatu do podawania podskórnego (Entyvio SC, 108 mg/ampułkę) w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z WZJG [3]. Badanie, które miało charakter podwójnie ślepej próby, prowadzono w latach 2015-2018. Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim rzutem WZJG (wynik w pełnej skali Mayo od 6 do 12 z endoskopowym wynikiem cząstkowym co najmniej 2) otrzymali najpierw 300 mg wedolizumabu dożylnie w tygodniu 0., a następnie ponownie tę samą dawkę po 2 tygodniach. Po 6 tygodniach pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, losowo przydzielono

Słowa kluczowe:

choroby zapalne jelit,
wedolizumab, droga
podania leku, preferencje
pacjentów

Key words:

inflammatory bowel
disease, vedolizumab,
route of administration,
patients' preferences

Abstract

Vedolizumab (Entyvio) is a monoclonal antibody effective in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. Following 3 to 4 intravenous doses for induction of remission, the patients who respond are given maintenance therapy. Initially, solely intravenous formulation of Entyvio was available. Recently, following the completion of a clinical trial in ulcerative colitis patients, Entyvio for subcutaneous injections have been permitted for use. In the study the efficacy of the subcutaneous formulation was equal to the intravenous one. Next, the efficacy of the subcutaneous formulation in maintenance treatment was confirmed in Crohn's disease. In the paper, current treatment algorithms using both formulation of vedolizumab have been discussed. Data from the literature on preferences of patients with autoimmune diseases concerning intravenous or subcutaneous treatment with biological drugs have also been presented. A proportion of patients prefer subcutaneous injections at home, but others feel safe when their drugs are administered by medical staff and will not be interested in the switch from intravenous to subcutaneous treatment.

do kontynuacji dożylnego leczenia wedolizumabem w dawce 300 mg *i.v.* co 8 tygodni lub wedolizumabem podskórnie w dawce 108 mg co 2 tygodnie, lub placebo. Pierwotnym punktem końcowym była remisja po 52 tygodniach leczenia, zdefiniowana jako aktywność choroby nie większa niż 2 punkty w pełnej skali Mayo, przy czym punktacja żadnego wyniku cząstkowego w tej skali nie mogła być wyższa od 1. Spośród 216 chorych poddanych randomizacji remisję po 52 tygodniach uzyskało 46,2% pacjentów otrzymujących wedolizumab podskórnie, 42,6% przyjmujących lek dożylnie i 14,3% otrzymujących placebo. Przewaga wedolizumabu podawanego podskórnie nad placebo była statystycznie znamienna. Również poprawa endoskopowa była znamienne częstsza u pacjentów otrzymujących lek podskórnie w porównaniu z placebo. Profile bezpieczeństwa wedolizumabu podawanego podskórnie i dożylnie były podobne, z wyjątkiem odczynów w miejscu podania leku, które – co zrozumiałe – były częstsze po podskórnym podaniu leku (10,4%) w porównaniu z dożylnym (1,9%) lub placebo (0%), ale w żadnym przypadku nie doprowadziły do przerwania leczenia. W podsumowaniu autorzy badania uznali, że wedolizumab podawany w tym wskazaniu podskórnie był skuteczny i bezpieczny. Pacjenci z WZJG mogą więc w leczeniu podtrzymującym przyjmować wedolizumab albo w postaci dożylnej, albo podskórnej, przy czym ta druga postać nie niesie za sobą ryzyka mniejszej skuteczności czy gorszej tolerancji leczenia. Następnie potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo podskórnej postaci wedolizumabu w podtrzymaniu remisji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w porównaniu z placebo [4].

W rezultacie od 2021 r. są już dostępne dwie postaci wedolizumabu [5]. Produkt Entyvio 300 mg (proszek do sporządzania koncentratu

roztworu do infuzji) przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego. Przed podaniem dożylnym produkt należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć. Roztwór podaje się w infuzji dożylnej trwającej 30 minut, a pacjentów należy obserwować w trakcie i po podaniu infuzji. Druga postać leku to Entyvio 108 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce lub wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego. Każda ampułkostrzykawka zawiera 108 mg wedolizumabu w 0,68 ml. Jeśli lekarz uzna to za właściwe, po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie prawidłowej techniki podawania podskórnego pacjent lub jego opiekun może samodzielnie podawać wedolizumab podskórnie.

MOŻLIWE SCHEMATY LECZENIA WEDOLIZUMABEM

Zalecany obecnie schemat dawkowania wedolizumabu podawanego dożylnie obejmuje dawkę 300 mg podawaną w infuzji dożylnej w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6., a następnie co 8 tygodni. U pacjentów z ChLC bez widocznej odpowiedzi na leczenie może być korzystne podanie dożylne wedolizumabu w tygodniu 10. Z kolei zalecany schemat dawkowania wedolizumabu podawanego podskórnie jako leczenia podtrzymującego po co najmniej 2 infuzjach dożylnych, to 108 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie. Pierwszą dawkę podskórną należy podać zamiast następnej zaplanowanej dawki dożylnej, a kolejne podawać co 2 tygodnie [5].

W praktyce oznacza to, że leczenie podtrzymujące wedolizumabem może obecnie przebiegać według kilku scenariuszy. U pacjentów, którzy dopiero rozpoczynają leczenie, dwie pierwsze dawki leku zawsze należy podać dożylnie w postaci wlewu. Kolejne dawki można również podawać dożylnie w ośrodku, który prowadzi leczenie, ale u części pacjentów można zamiast tego przejść na podskórne podawanie leku w warunkach domowych. Tę zmianę można wprowadzić na początku leczenia podtrzymującego albo też na późniejszym jego etapie, po dłuższym czasie dożylnego podawania leku. Z kolei u pacjentów, którzy wcześniej rozpoczęli leczenie wedolizumabem i otrzymują leczenie podtrzymujące w postaci dożylnej, można je kontynuować bez zmian. W niektórych wypadkach można wspólnie z pacjentem rozważyć kontynuację leczenia w postaci samodzielnych wstrzyknięć podskórnych.

Dla gastroenterologów jest to sytuacja nowa, ale niezupełnie obca, ponieważ samodzielne podawanie leku podskórnie w warunkach domowych od lat praktykują pacjenci leczeni adalimumabem. W wypadku tego antagonisty TNF- α indukcja remisji obejmuje podskórne podanie wielokrotności dawki podtrzymującej (pierwszy etap przebiega zwykle w warunkach szpitalnych). Ustekinumab z kolei, czyli ludzkie przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z podjednostką białkową p40 wspólną dla cytokin IL-12 i IL-23, w leczeniu ChLC, a potem WZJG od początku zarejestrowano w dwóch postaciach: dożylnej, do indukcji remisji w warunkach szpitalnych, oraz podskórnej, do leczenia podtrzymującego [6, 7]. I wreszcie infliksymab, czyli historycznie pierwszy antagonistą TNF- α stosowany dożylnie, ma od niedawna drugą postać do podawania podskórnego w celu podtrzymania remisji [8].

PREFERENCJE PACJENTÓW W ODNIESIENIU DO DOŻYLNego LUB PODSKÓRNEGO PODAWANIA LEKÓW BIOLOGICZNYCH

Dostępność wedolizumabu w postaci dożylnej i podskórnej pozwala na wybór sposobu leczenia podtrzymującego. W chorobach przewlekłych, do których zalicza się nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ), sposób podawania leku może istotnie wpływać na stosunek pacjenta do leczenia i na jakość życia. Dożylne podawanie leku biologicznego wymaga zarezerwowania czasu, a więc często nieobecności w pracy, szkole czy na uczelni, a także dojazdu do ośrodka. Patrząc na to zagadnienie od drugiej strony, trzeba też zauważyć, że leczenie dożylne generuje większe koszty dla systemu opieki zdrowotnej. Wiadomo już jednak, że nawet gdy jest możliwe samodzielne podawanie leku, niektórzy pacjenci preferują drogę dożylną i takie leczenie należy im zapewnić. Wyniki przeprowadzonych badań preferencji pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi wymagającymi leczenia biologicznego pozwalają lepiej zrozumieć to zagadnienie i zidentyfikować chorych, którzy lepiej odnajdą się w jednym bądź drugim schemacie leczenia.

Celem badania przeprowadzonego wśród pacjentów z NChZJ w Irlandii i opublikowanego w 2010 r., a więc w czasie, kiedy w leczeniu NChZJ były dostępne jedynie infliksymab i adalimumab, było uzyskanie odpowiedzi na pytanie, który lek woleliby otrzymać w przyszłości, gdyby było im potrzebne leczenie biologiczne: pierwszy,

w postaci dożylnej, czy drugi, w postaci podskórnej [9]. Ankietę otrzymało 125 pacjentów, a wypełniło 78 (odsetek odpowiedzi 62%). Średni wiek respondentów wynosił 44 lata. Największą grupę (33 pacjentów, 42%) stanowili chorzy, którzy preferowali infliksymab, natomiast adalimumab wybrałoby 19 pacjentów (24%), a 26 (33%) nie miało żadnych preferencji. Ci pacjenci, którzy preferowali dożylnie podawany infliksymab, jako najczęstszy powód podawali niechęć do samodzielnego wykonywania wstrzyknięć. Drugim często wskazywanym powodem było rzadsze podawanie leku. Najczęstszym powodem wybierania podskórnie podawanego adalimumabu była wygoda podawania leku w domu. Drugim powodem był brak konieczności pobytów w szpitalu. Spośród 10 pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni preparatami anty-TNF (wszyscy otrzymywali infliksymab), 6 podało, że wybrałoby infliksymab, gdyby mieli możliwość wyboru w przyszłości. Na wyniki tego badania mogła wpłynąć relatywnie niewielka liczba badanych i krótszy czas dostępności adalimumabu w leczeniu w chwili jego przeprowadzenia, ale wnioski z niego i podane motywacje pacjentów są niezwykle ważne, ponieważ podobne obserwacje powtarzają się w kolejnych, późniejszych badaniach.

W podobnym włoskim badaniu ankietowym przeprowadzonym w 2010 r. z udziałem już znacznie większej, bo liczącej 802 osoby grupie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), nieleczonych wcześniej preparatami z grupy anty-TNF, preferencje chorych w odniesieniu do dożylnego i podskórnego leczenia rozłożyły się po równo (odpowiednio 50,2% i 49,8% badanych) [10]. Powodem wyboru leczenia dożylnego było bezpieczeństwo leczenia w szpitalu i komfort przyjęcia leku w obecności lekarza. Z kolei leczenie podskórne było wybierane dla wygody leczenia w domu. Na wybór metody miało też wpływ postrzeganie przez pacjenta jego aktualnego stanu zdrowia. Osoby z bardziej nasilonymi dolegliwościami bólowymi nieco częściej wybierały leczenie dożylne. Wyniki tego badania potwierdzają, jak ważna jest rozmowa z pacjentem i poznanie jego obaw, preferencji, a także nadziei związanych z nowym rodzajem terapii.

W 2015 r. opublikowano wyniki systematycznego przeglądu badań z randomizacją i badań z leczeniem naprzemiennym, w których pytano pacjentów o preferencje dotyczące sposobu leczenia (podskórnego *vs* dożylnego) [11]. Takie kryteria spełniło jedynie 6 badań klinicznych z udziałem różnych populacji pacjentów i z użyciem różnych leków, co oznacza, że do niedawna w praktyce wyjątkowo rzadko w decyzji o sposobie leczenia brano

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med.

Edyta Zagórowicz

Klinika Gastroenterologii Onkologicznej,

Państwowy Instytut Badawczy,

Narodowy Instytut Onkologii

ul. Roentgena 5, 02-978 Warszawa

tel. 22 546 23 28

e-mail: ezagorowicz@wp.pl

pod uwagę opinię chorego. W czterech z tych badań wykazano wyraźnie, że pacjenci preferują podskórną drogę podania leku, przy czym powody były podobne, jak wymieniono wcześniej.

ZMIANA LECZENIA Z PREPARATU DOŻYLNego NA PREPARAT DO PODAWANIA PODSKÓRNEGO

Jak już wspomniano, w przypadku wedolizumabu mamy do czynienia z dwiema grupami pacjentów: takimi, którzy dopiero rozpoczynają leczenie, z którymi wspólnie należy wybrać sposób leczenia podtrzymującego, i tymi w trakcie leczenia podtrzymującego, którzy dowiedzą się o możliwości przejścia na leczenie podskórne. O tym, z jakimi reakcjami można się spotkać w tej drugiej grupie, informują wyniki badania ankietowego przeprowadzonego z udziałem osób z RZS [12]. Pacjentów leczonych dożylnie abataceptem lub tocilizumabem zapytano w ankiecie o chęć pozostania przy leczeniu dożylnym lub przejścia na leczenie podskórne tym samym preparatem i o powody takich, a nie innych preferencji. Przeanalizowano 201 kwestionariuszy: 127 od pacjentów leczonych tocilizumabem i 74 od pacjentów leczonych abataceptem. Łącznie 45,8% chorych wybrało kontynuację leczenia dożylnego. Najczęstsze powody takiej decyzji to obawa przed brakiem wizyt kontrolnych (72,1%), brak fachowej pomocy przy wykonywaniu iniekcji (61,2%) i chęć utrzymania kontaktów z innymi chorymi w szpitalu (40,5%), a także rzadsze niż przy iniekcjach podskórnych dożylne podanie leku (32,9%), obawa przed działaniami niepożądanymi (27,7%) i lęk przed wstrzyknięciami podskórnymi (17,9%). Z kolei pacjenci, którzy decydowali się na leczenie pod-

skórne, częściej otrzymywali już inny preparat w tej postaci. Wśród powodów preferowania leczenia podskórnego najczęściej wskazywano niechęć do pobytów w szpitalu związanych z podaniem leku (72%), większą autonomię przy iniekcjach podskórnych (38,7%) i przyczyny ekonomiczne (21,5%). Ciekawe również, że na preferencje nie miały wpływu ani wiek pacjenta, ani aktywność zawodowa. Cytowane badania wykazały więc, że osoby, które wybierają pozostanie przy leczeniu dożylnym, robią to głównie z powodu obaw związanych z nową formą leczenia, natomiast ci, którzy preferują leczenie podskórne, najbardziej cenią sobie wygodę tej metody.

PODSUMOWANIE

Podtrzymujące leczenie NChZJ wedolizumabem można prowadzić tak jak do tej pory, przy użyciu preparatu do stosowania dożylnego, podawanego co 8 tygodni, a w uzasadnionych przypadkach co 4 tygodnie. W podtrzymaniu remisji można też zastosować postać leku przeznaczoną do iniekcji podskórnych, wykonywanych co 2 tygodnie samodzielnie przez pacjenta lub opiekuna w domu. O tym, która opcja będzie właściwa w określonym przypadku, należy zdecydować wspólnie z pacjentem, uwzględniając indywidualne możliwości, preferencje, obawy i nadzieje. W praktyce spotyka się pacjentów zdecydowanie preferujących leczenie w domu i takich, którzy będą się czuli bardziej komfortowo, otrzymując lek w warunkach szpitalnych, w asyście fachowego personelu. Obecnie istnieje możliwość spełnienia oczekiwań i jednych, i drugich, czyli czynienia następnego kroku w kierunku personalizacji leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit.

6. Feagan B.G., Sandborn W.J., Gasink C. i wsp.: Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2016, 375 (20). DOI: 10.1056/NEJMoa1602773.
7. Sands B.E., Sandborn W.J., Panaccione R. i wsp.: Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2019, 381 (13). DOI: 10.1056/NEJMoa1900750.
8. Remsima – charakterystyka produktu leczniczego. Strona internetowa Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.
9. Allen P.B., Lindsay H., Tham T.C.K.: How do patients with inflammatory bowel disease want their biological therapy administered? BMC Gastroenterology 2010, 10. DOI: 10.1186/1471-230X-10-1.
10. Scarpato S., Antivalle M., Favalli E.G. i wsp.: Patient preferences in the choice of anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis. Results from a questionnaire survey (RIVIERA study). Rheumatology 2010, 49 (2), 289-294. DOI: 10.1093/rheumatology/kep354.
11. Stoner K.L., Harder H., Fallowfield L.J. i wsp.: Intravenous versus subcutaneous drug administration. Which do patients prefer? A systematic review. Patient 2015, 145-153. DOI: 10.1007/s40271-014-0075-y.
12. Desplats M., Pascart T., Jelin G. i wsp.: Are abatacept and tocilizumab intravenous users willing to switch for the subcutaneous route of administration? A questionnaire-based study. Clin Rheumatol 2017, 36 (6), 1395-1400. DOI: 10.1007/s10067-017-3587-8.

Artykuł powstał na zlecenie firmy Takeda, która pokryła koszty przygotowania.
Materiał przeznaczony wyłącznie dla lekarzy.



Copyright 2021 Takeda Pharmaceutical Company Limited.
Wszystkie prawa zastrzeżone.
Wszystkie znaki handlowe są własnością ich prawowitych właścicieli.
VV-MEDMAT-52870 09/2021

Piśmiennictwo

1. Feagan B.G., Rutgeerts P., Sands B.E. i wsp.: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2013, 369 (8). DOI: 10.1056/NEJMoa1215734.
2. Sandborn W.J., Feagan B.G., Rutgeerts P. i wsp.: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2013, 369 (8). DOI: 10.1056/NEJMoa1215739.
3. Sandborn W.J., Baert F., Danese S. i wsp.: Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 2020, 158 (3), 562-572.e12. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.08.027.
4. Vermeire S., D'Haens G., Baert F. i wsp.: Efficacy and safety of subcutaneous vedolizumab in patients with moderately to severely active Crohn's Disease: results from the VISIBLE 2 randomised trial. J Crohn's Colitis 2021, jjab133. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab133.
5. Entyvio – charakterystyka produktu leczniczego. Strona internetowa Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

A close-up portrait of a man with dark hair and a beard, smiling slightly. He is wearing a red and blue plaid shirt under a dark grey jacket. The background is a solid, vibrant purple.

SELEKTYWNI REMISJĘ TERAZ*

Entyvio®
wedolizumab

**MADE
FOR NOW**

**WŁĄCZANIE W SELEKTYWNY
PODZIAŁ KOMÓREK T-LIMFOCYTÓW DO JELIT**

[illegible]