

Stanovisko odborníků k definici léčebné linie přípravku vedolizumab u pacientů s UC a CD.

Místo konání: Penta hotel Praha

Datum: 21.11.2018

Přítomni:

Prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.	<i>ISCARE I.V.F., a.s.</i>
Doc. MUDr. Pavel Drastich, Ph.D.	<i>IKEM</i>
MUDr. Martin Bortlík, Ph.D.	<i>ISCARE I.V.F., a.s.</i>
MUDr. Přemysl Falt, Ph.D.	<i>Vítkovická nemocnice Ostrava</i>
MUDr. Jana Koželuhová, Ph.D. FN Plzeň	
MUDr. Tomáš Douša, Ph.D.	<i>FN Hradec Králové</i>
MUDr. Barbora Pipek	<i>Vítkovická nemocnice Ostrava</i>
MUDr. Martin Lukáš	<i>ISCARE I.V.F., a.s.</i>
MUDr. Tomáš Vaňásek, Ph.D.	<i>Hepato-Gastroenterologie HK, s.r.o.</i>

Výše uvedení odborníci v oblasti idiopatických střevních zánětů vydali stanovisko k linii/liniím biologické léčby pro přípravek Entyvio (vedolizumab) společnosti Takeda na základě vyhodnocení prezentovaných výsledků klinických studií, výsledků z reálné klinické praxe a na základě vlastních zkušeností.

Jmenovaní se seznámili s následujícími daty:

- Výsledky post hoc analýzy RCT Gemini I, II a III u antiTNF naivních pacientů s UC a CD^{1,2}
- Výsledky RWE evropské retrospektivní multicentrické kohortové studie u antiTNF naivních pacientů s UC a CD³
- Výsledky 5 letého sledování Gemini LTS u antiTNF naivních pacientů s UC⁴
- Výsledky 5 letého sledování Gemini LTS u antiTNF naivních pacientů s CD⁵
- Výsledky RCT Versify u pacientů s CD⁶
- Výsledky interim analýzy RWE Evolve u antiTNF naivních pacientů s UC a CD a pacientů léčených jednou linií antiTNF⁷
- Výsledky RWE VICTORY u pacientů s UC⁸ a s CD⁹
- Výsledky 5 letého sledování bezpečnosti vedolizumabu u pacientů s UC a s CD¹⁰
- Výsledky četnosti SAE z RWE VICTORY u pacientů s UC a s CD¹¹
- Analýzou registru CREdit

Odborníci vyjadřují názor, že:

Slizniční zhojení je spojeno se snížením počtu hospitalizací, potřeby chirurgických zákroků a může předcházet dlouhodobým komplikacím, jako poškození střeva u CD a kolorektálnímu karcinomu u UC¹²

Přednosti a nezaměnitelné vlastnosti přípravku ENTYVIO (VEDOLIZUMAB) u nemocných s IBD

- a) **Bezpečnost léčby**, která byla v kontrolovaných klinických studiích i v reálné klinické praxi srovnatelná s placebem^{10,11}. Zvláště významné pro populaci nemocných s IBD jsou

následující bezpečnostní parametry:

- Nízký výskyt systémových infekčních komplikací virovými, bakteriálními včetně intracelulárních patogenů. Jde především o infekce ze skupiny gram pozitivních a gram negativních bakterií (kmeny streptokoků, stafylokoků, klebsiel a hemofilů) a také různých rodů mykobakterií. Tyto infekce jsou častou hrozbou IBD nemocných léčených anti-TNF preparáty a představují potenciálně život ohrožující komplikace (bronchopneumonie, nefritidy).
 - Nízký výskyt systémových oportunních infekcí jako je generalizovaná forma herpes zoster, nebo jiné virové (CMV) a mykotické infekce
 - Nízká imunogenita léku vedoucí jen výjimečně k alergickým reakcím intra-infuzním nebo post-infuzním s nízkým výskytem neutralizačních protilátek (max. 2-4%) je zásadním rozdílem od anti-TNF léčiv (IFX 20-60% nemocných vytváří protilátky)
 - Selektivní účinek na GIT je odpovědný za vysokou bezpečnost léčby u nemocných s anamnézou nádorového onemocnění, protože systémově působící léčiva mohou vést k vyššímu riziku exacerbace nebo destabilizace onkologických onemocnění a to zvláště u některých typů nádorů jako je maligní melanoblastom, myelom nebo adenokarcinom ledviny a karcinom močového měchýře.
 - Selektivní protizánětlivý účinek VDZ na GIT je mediovaný bloádou vstupu aktivovaných leukocytů do střevní tkáně, který neovlivňuje imunologický dohled nad reakcí imunokompetentních buněk s antigeny a proto VDZ nemá vliv na jiné imunitně zprostředkované choroby jako jsou imunokomplexové vaskulitidy, demyelinizační choroby včetně sclerosis multiplex a také pro IBD specifické PSC (primární sklerózující cholangitida). Podávání VDZ z důvodů aktivity IBD je bezpečné také u nemocných, kteří se podrobili transplantaci orgánů a vyžadují kombinovanou imunosupresivní terapii.
 - Věk nad 50 let je spojen s významně vyšším rizikem systémových a oportunních infekcí, při kombinaci anti-TNF s imunosupresivními preparáty se riziko těchto komplikací zvyšuje až patnácti násobně
 - Protizánětlivá efektivita VDZ není potencionována současnou léčbou imunosupresivy (MTX/AZA), což ještě zvyšuje bezpečnost léčby VDZ
- b) **Krátkodobá efektivita terapie**, vyjádřená v termínech odpovědi na terapii nebo dosažení remise nebo kompletní remise (endoskopické a klinické) je i u biologicky naivních pacientů u obou nemocí (CN a UC) po dokončení indukční fáze léčby po 3 resp. 4 infuzích v týdnu 10 resp. 14 srovnatelná s efektivitou antiTNF preparátů tj. klinické odpověď se pohybuje kolem 60% a klinická remise mezi 20-40%^{1,2}. U pacientů, u kterých VDZ vstupuje do léčby jako druhá a vyšší linie biologické terapie je efektivita nižší. Podobně je tomu u všech monoklonálních molekul. Není rozdíl v účinnosti VDZ u UC a CN³.
- c) **Dlouhodobá efektivita terapie**. Pro hodnocení dlouhodobé efektivity terapie vyjádřené v termínech klinické remise, klinické remise bez kortikoidů nebo hluboké remise (klinické a endoskopické) jsou k dispozici omezené údaje z reálné klinické praxe v ČR. Nicméně jsou důkazy ze zahraniční klinické reálné praxe (VICTORY registr) i z klinických studií GEMINI LST, že setrvalost na terapii VDZ u nemocných, kteří dosáhli významné klinické odpovědi je relativně velmi vysoká a pohybuje se mezi 60-80%^{4,5}. U pacientů s UC i CD analyzovaných ve VICTORY registru byl prokázán statisticky významný rozdíl ve prospěch VDZ oproti antiTNF v parametru endoskopického zhojení^{8,9}, u pacientů s UC byl nadto prokázán statisticky významný rozdíl ve prospěch VDZ v parametru klinické remise⁸. Zatím neexistují žádná data z „head to head“ studií, které přímo porovnávají efektivitu VDZ s anti-TNF, i

když dvě z těchto klinických sledování již probíhají VDZ vs ADA (CN) a ETRO vs IFX (UC). Údaje z reálné klinické praxe ale mají vysokou vypovídací hodnotu a byly provedeny odpovídající metodikou RWE.

- d) **Nutnost intenzifikace léčby**, ve srovnání s léky ze skupiny antiTNF je menší potřeba intenzifikovat léčebný režim (cca 50% antiTNF vs. cca 30% VDZ).^{CREdit}

Závěr a doporučení

Na základě výše uvedeného je vedolizumab přípravek s prokázanou účinností a bezpečností jak v první linii biologické léčby, tak v liniích následujících u pacientů se střední a vysokou aktivitou CD a UC. Výsledkem příznivého poměru dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti je oproti antiTNF protilátkám vyšší setrvalost na terapii VDZ u pacientů, kteří dosáhli významné klinické odpovědi a tedy potenciálně vyšší dlouhodobá účinnost, což je jedním ze základních cílů léčby IBD.

Dlouhodobý poměr účinnosti a bezpečnosti rozhoduje o úspěchu terapie IBD a setrvání na léčbě v remisi/nízké aktivitě onemocnění.

K potvrzení dlouhodobého setrvání na léčbě VDZ v podmínkách ČR bude nutná delší doba sledování v registru CREdit, kdy současný průměr sledování VDZ je 10,3 měsíce a medián 7,1 měsíce.

Data o dopadu na počet hospitalizací a počet chirurgických zákroků jsou omezená.

Doporučujeme zařadit vedolizumab do první linie a linií následujících biologické léčby u pacientů s UC i CD.

Reference:

- 1: Feagan B.G. et al, *Clin. Gastroenterol. and Hepatol.* 2017;15:229-239
- 2: Sands B.E. et al, *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:97–106
- 3: Kopylov U et al, *IBD* 2018;24(11):2442-2451
4. Loftus E Jr, et al. *J Crohns Colitis.* 2017;11(suppl 1):S182-S183. Abstract P209
5. Vermeire S, et al. *J Crohns Colitis.* 2017;11(suppl 1):S39. Abstract Su1931
6. Danese S et al, *J Crohns Colitis.* 2018;12(suppl 1; abstr OP023):S016-S017
7. Bressler B, et al. *J, United European Gastroenterology Journal* 2018; 6 (Supplement 1);
8. Faleck D, et al. ECCO 2018; Abstract OP026
9. Bohm M, et al. ECCO 2018; Abstract OP025
10. Colombel J-F, et al. *Gut* 2017;66:839–851
11. Lukin D, et al. ECCO 2018; Abstract DOP009
12. Peyrin-Biroulet L et al, *J Crohns Colitis* 2011; 5:477-483