



Застосування ведоліумабу для лікування пацієнтів із хворобою Крона: молекулярні основи та практичні аспекти

Стівен Б. Ханауер, професор медицини Кліффорд Джозеф Барборка, медичний директор Північно-західної медичної школи Фейнберга, співробітник Центру здоров'я органів травлення Чикаго, Іллінойс (США) дав інтерв'ю журналу Gastroenterology & Hepatology. Пропонуємо до вашої уваги його переклад.



Стівен Б. Ханауер

Яким є поточне показання до застосування ведоліумабу в пацієнтів із хворобою Крона?

– Ведоліумаб наразі показаний для лікування хвороби Крона від помірного до важкого ступеня в дорослих пацієнтів. Відсутність відповіді на традиційну терапію не вимагають як умову для призначення препарату.

Як правильно визначати ступінь тяжкості хвороби Крона від помірного до важкого?

– Концепція хвороби Крона від помірного та важкого ступенів виникла під час початкових клінічних досліджень перебігу захворювання. Наприклад, у Національному кооперативному дослідженні хвороби Крона, що проводилося в 1970-х роках, було вперше використано індекс активності хвороби Крона (CDAI). Цей зведений індекс обчислюють за результатами оцінки низки симптомів, про які повідомляють пацієнти, як-от діарея та біль у животі, а також низки лабораторних показників і вимірювань, як-от гемоглобін, маса тіла, наявність абдомінальної маси й позакишкових проявів захворювання. На основі цих чинників було розроблено діапазон оцінок: менш ніж 150 вважали станом клінічної ремісії, від 150 до 250 – легким захворюванням, від 250 до 400 – від помірного до важкого захворювання, при оцінці понад 400 захворювання вважали важким. Для участі в клінічних випробуваннях інфліксимабу при хворобі Крона було обрано пацієнтів із помірним і важким захворюванням, оскільки регуляторні органи ще не мали досвіду роботи з препаратами для біологічної терапії, тому не готові були призначати нові, потенційно ризиковані засоби пацієнтам із легким захворюванням.

Натомість прийняте в клінічній практиці визначення помірного та важкого захворювання не ґрунтується на CDAI. Експертні групи, наприклад Міжнародна організація з вивчення запальних захворювань кишечника, при розробленні рекомендацій із лікування хвороби Крона розподілили пацієнтів не за активністю їхнього захворювання (тобто наскільки пацієнт хворий сьогодні), а відповідно до тяжкості захворювання (тобто прогнозу розвитку ускладнень або потреби в операції). Тому чинники для визначення помірного та важкого ступенів хвороби Крона є переважно клінічними й узгоджені гастроентерологічними товариствами. Ці чинники включають захворювання в молодому віці, поширене захворювання, розвиток позакишкових проявів, наявність періанальних уражень, глибоких виразок і потреби в кортикостероїдах. Будь-який випадок, що потребує кортикостероїдів, розглядають як захворювання від помірного до важкого ступеня, оскільки 80% пацієнтів, які почали приймати кортикостероїди, стають залежними від них або набувають рефрактерності. Неефективність попередньої терапії не є обов'язковою умовою для встановлення середнього та важкого ступенів захворювання, тому пацієнту можна встановити діагноз під час звернення. Отже, визначення хвороби Крона середнього та важкого ступенів еволюціонували від початкових клінічних досліджень до практичних підходів, які використовуються в сучасній клінічній практиці.

Чим вирізняється механізм дії ведоліумабу поміж інших препаратів, які блокують міграцію лімфоцитів?

– Наразі існує кілька механізмів, за допомогою яких можна вплинути на міграцію лімфоцитів і таким чином змінити перебіг хвороби Крона. Першим препаратом лімфоцитарної дії, схваленим для лікування хвороби Крона, був наталіумаб. Понад 10 років тому наталіумаб показав свою ефективність у лікуванні хвороби Крона шляхом блокування взаємодії інтегрину α4 з молекулою адгезії судинних клітин і запобігання проникненню запальних клітин у тканини. Однак, оскільки наталіумаб також блокує міграцію лімфоцитів у мозок, це може погіршувати імунний захист мозку від вірусів. Рідкісним, але летальним

наслідком є реактивація поліомавірусу людини-2 (зазвичай його називають вірусом JC або вірусом Джона Каннінгема), що призводить до прогресивної мультифокальної лейкоенцефалопатії. Тому сьогодні наталіумаб не використовується широко для лікування хвороби Крона.

Згодом було відкрито взаємодію інтегрин-адресин за участю іншого інтегрину – α4β7, який фіксується на адгезивній молекулі адресині, що присутня лише на тканинах кишечника (MadCAM). Ведоліумаб блокує інтегрин α4β7 на лімфоцитах і запобігає їх прикріпленню до MadCAM, а також їх інфільтрації в слизову оболонку кишечника. Цей унікальний механізм дії робить препарат селективним для кишечника. Він ефективний як у разі хвороби Крона, так і при виразковому коліті.

Ще один механізм пастки для лімфоцитів, виявлений нещодавно, полягає в модуляції сфінгозин-1 фосфату (S1P). Озанімод модулює рецептори до S1P на лімфоцитах і таким чином перешкоджає міграції цих клітин із лімфатичних вузлів у кровообіг, а потім у тканини.

Якщо уявити ці механізми автошляхами, то ведоліумаб перекриває лімфоцитам з'їзди із судинної магістралі в тканини, тоді як озанімод блокує в'їзди лімфоцитів на магістраль, тобто в кров, а отже, й далі, в тканини. Це два основні способи впливу на міграцію лімфоцитами, що нині доступні.

Які ключові дослідження сприяли схваленню ведоліумабу для лікування хвороби Крона?

– Опорними дослідженнями, після котрих ведоліумаб отримав схвалення від Управління з контролю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), є дослідження GEMINI. У першому дослідженні GEMINI рандомізували пацієнтів із хворобою Крона помірного та важкого ступенів для отримання ведоліумабу 300 мг або плацебо на 0-му, 2-му та 6-му тижнях. Оцінку пацієнтів проводили на 6-му та 10-му тижнях. Учасники, в яких відзначали покращення, були повторно рандомізовані на отримання ведоліумабу або плацебо що 4 тиж або що 8 тиж протягом 1 року. Отже, дослідження індукції тривали 6 і 10 тиж, а дослідження підтримувальної терапії – 52 тиж. Дослідники дійшли висновку, що пацієнти мали підвищення рівня терапевтичної відповіді між 6-м і 10-м тижнями, що продовжувалося до 52-го тижня та продемонструвало перевагу ведоліумабу над плацебо через 1 рік. Потім пацієнти були розподілені на тих, хто попередньо вже отримував терапію препаратами для біологічної терапії, насамперед блокаторами фактора некрозу пухлини (ФНП), та тих, хто раніше їх не приймав. В обох підгрупах відзначалася краща відповідь на ведоліумаб порівняно з плацебо.

Чи вивчалися разом із клінічними й ендоскопічні відповіді на терапію ведоліумабом за хвороби Крона?

– У дослідженнях GEMINI оцінювали результати терапії за повідомленнями пацієнтів, а ендоскопія не входила в план досліджень. Отже, біль у животі та діарея як маніфестні компоненти CDAI, про які повідомляли пацієнти, покращилися в результаті лікування ведоліумабом. Згодом досвід застосування ведоліумабу в реальній практиці, включаючи порівняння з блокаторами ФНП у рамках Консорціуму VICTORY, підтвердив переваги ведоліумабу при хворобі Крона та розширив дані, продемонструвавши не лише клінічні, а й ендоскопічні відповіді.

Як швидко можна очікувати ефекти від застосування ведоліумабу в пацієнтів із помірною або важкою хворобою Крона?

– Клінічні ефекти з'являються й нарастають між 4-м і 10-м тижнями та продовжують наростати з часом, зазвичай щонайменше до 4 міс. Тому важливо не припиняти терапію ведоліумабом принаймні впродовж 4-6 міс.

З огляду на це сформувалося помилкове уявлення про те, що ведоліумаб не діє швидко при хворобі Крона, а також у разі виразкового коліту. Проте дослідження VARSITY, в якому порівнювали ведоліумаб з адаліумабом у пацієнтів із виразковим колітом, продемонструвало, що початок дії ведоліумабу був таким же швидким, як у блокаторів ФНП. Згодом у дослідженні Консорціуму VICTORY, що порівнював ведоліумаб із блокаторами ФНП як у разі виразкового коліту, так і при хворобі Крона початок дії знову був однаково швидким для обох препаратів із різними механізмами дії. Отже, сприйняття ведоліумабу як засобу повільної дії або недостатньо ефективного при хворобі Крона є хибним і, ймовірно, походить від раннього досвіду застосування препарату. Конкретно від того факту, що в ранніх дослідженнях найрефрактерніші до терапії пацієнти були саме тими, хто отримував ведоліумаб. Надалі збільшилася частка пацієнтів із хворобою Крона від середнього до важкого ступеня й результати лікування ведоліумабом покращилися та прискорилися, особливо в підгрупах пацієнтів, які раніше не отримували біологічної терапії.

Які довгострокові дані доступні стосовно застосування ведоліумабу при хворобі Крона?

– Ведоліумаб вивчався не лише в оригінальних дослідженнях GEMINI, але також і в довгострокових продовженнях. Переважна більшість пацієнтів, які відповідають на терапію, продовжують це робити до 5 років, що поки є межею довгострокових даних. У нещодавній статті Loftus і співавт. зазначено, що майже 80% пацієнтів, які вступили в довготривале розширене дослідження, все ще перебували в клінічній ремісії після більш ніж 5 років. Окрім того, як оригінальні дослідження GEMINI, так і довгострокові продовження (включаючи вищезгадану статтю), а також реальний досвід продемонстрували, що ризики серйозних інфекцій або злоякісних новоутворень під час терапії ведоліумабом не більші, ніж у групах плацебо (тобто стандартної терапії). Отже, підтвердилася одна з переваг кишкової селективності ведоліумабу – знижений ризик розвитку пневмоній та інших системних інфекцій. Оскільки ведоліумаб впливає на кишечник, можливий розвиток кишкових інфекцій, як-от *Clostridioides difficile*. Проте такі інфекції виникали не частіше на терапії ведоліумабом і однаково реагували на лікування незалежно від того, чи приймав пацієнт ведоліумаб.

Якою є імуногенність ведоліумабу порівняно з іншими препаратами для біологічної терапії?

– На відміну від блокаторів ФНП, ведоліумаб характеризується мінімальною імуногенністю. Препарат було розроблено таким чином, щоби бути менш імуногенним, а його довший період напіввиведення зменшує ризик залишкових найнижчих рівнів, які сприяють виробленню антилікарських антитіл. Отже, немає потреби застосовувати імуномодифікатори для зниження імуногенності ведоліумабу, тому що вона малоімовірна, як й інфузійні реакції, котрі трапляються вкрай рідко.

Як потрібно спостерігати пацієнтів із хворобою Крона під час прийому ведоліумабу?

– Пацієнти, які приймають ведоліумаб, повинні перебувати під наглядом, що стосується й будь-якого іншого препарату для лікування хвороби Крона. Спостереження включає відстеження динаміки симптомів і скорочення обсягів лікування кортикостероїдами в міру потреби. Дійсно, ще один важливий ефект ведоліумабу при хворобі Крона – це збільшення шансів на досягнення ремісії без кортикостероїдів, як і клінічної ремісії. Клініцистам варто продовжувати моніторинг біомаркерів, зокрема фекального кальпротектину, впродовж кількох місяців. Я не проводжу ендоскопічний моніторинг у пацієнтів із хворобою Крона зазвичай протягом щонайменше 6 міс, а частіше й протягом року, оскільки для досягнення ендоскопічного загоєння при хворобі Крона треба більше часу, ніж у разі виразкового коліту.

Чи потрібно проводити терапевтичний моніторинг під час лікування ведолізумабом?

– У розширених клінічних випробуваннях, опублікованих Sands і співавт., щонайменше 30% пацієнтів, які спочатку відповіли на дозування що 8 тиж у разі хвороби Крона, а потім втратили відповідь, змогли відновити відповідь, перейшовши до дозування що 4 тиж. Хоча ми з колегами не використовували регулярно проактивний терапевтичний моніторинг лікарських засобів, ми вимірюємо рівні ведолізумабу й антитіл до ведолізумабу в пацієнтів, які демонструють неадекватну відповідь або втратили відповідь. Ми робимо це, щоб визначити, чи потрібно посилювати дозування або переходити на препарат з іншим механізмом, якщо ми знаходимо антитіла проти препарату, що зазвичай трапляється рідко.

Чи можна передбачити, які пацієнти з хворобою Крона відповідатимуть на лікування, зокрема ведолізумабом?

– Низка препаратів із різними механізмами дії наразі доступна для лікування помірної та тяжкої форм хвороби Крона. Нині немає золотого стандарту біомаркера, який дав би можливість передбачити реакцію пацієнта на той чи

інший механізм дії. Утім, клініцисти можуть урахувати різноманітні клінічні та лабораторні атрибути пацієнтів, щоб визначити, хто відповідь на терапію та яким класом препаратів. Ці атрибути або характеристики можуть відрізнятися за класами. Доктор Парамбір Дулай, один із моїх колег із Північно-західної медичної школи, розробив серію інструментів для підтримки прийняття рішень, які були відтворені в клінічній практиці.

Ведолізумаб виявляється найефективнішим у пацієнтів із менш вираженим виразкуванням у разі захворювання помірного та тяжкого ступенів. Пацієнти з глибшими або трансмуральними виразками рідше реагують на ведолізумаб, аніж пацієнти, які мають менш серйозні ендоскопічні ознаки захворювання. Я також встановив, що ведолізумаб особливо ефективний для профілактики післяопераційних рецидивів хвороби Крона.

Що лікарі можуть сказати пацієнтам, які вагаються приймати ведолізумаб або препарати для біологічної терапії взагалі?

– Через селективність ведолізумабу до кишечника було відносно легко переконати лікарів, а також пацієнтів щодо безпеки препарату. Багато пацієнтів, які хвилювалися через

можливі інфекції або ризик розвитку лімфоми, зокрема при лікуванні блокаторами ФНП, не мають таких сумнівів щодо ведолізумабу.

Що потребує додаткового дослідження?

– Незважаючи на встановлений інгібіторний механізм дії, що блокує транспортування лімфоцитів із кровоносних судин у тканини, дозування ведолізумабу ґрунтується на насиченні рецепторів інтегрину $\alpha 4\beta 7$. Цікавим є той факт, що, хоча в усіх пацієнтів досягається майже повне насичення, все ще є зв'язок між мінімальними залишковими рівнями ведолізумабу й ендоскопічним загоєнням, і цей зв'язок не залежить від насиченості рецепторів. Із цього випливає можливість існування іншого механізму дії ведолізумабу при запальних захворюваннях кишечника, який ще належить вивчити.

Hanauer S.B. Reviewing the use of vedolizumab for the treatment of patients with crohn's disease. Gastroenterol. Hepatol. (N. Y.). 2022 May; 18 (5): 287-290. Доступ за посиланням: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9666817>.

Переклав з англ. Ігор Петренко



ДАЙДЖЕСТ

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Ведолізумаб як індукційна та підтримувальна терапія хвороби Крона (ХК) (дослідження GEMINI II)

У комплексному дослідженні з окремими фазами індукційної та підтримувальної терапії оцінювали лікування ведолізумабом (300 мг) у дорослих з активною ХК. В індукційному випробуванні 368 пацієнтів рандомізували на 2 групи, що отримували ведолізумаб або плацебо на 0-му та 2-му тиж (когорта 1), а 747 хворих ведолізумаб призначили у відкритому режимі на 0-му та 2-му тиж (когорта 2); стан захворювання оцінювали на 6-му тиж. У дослідженні підтримувальної терапії 461 пацієнта, які відповіли на ведолізумаб, рандомізували на прийом плацебо чи ведолізумабу кожні 4 або 8 тиж до 52-го тиж.

Результати

На 6-му тиж загалом 14,5% пацієнтів у когорті 1, які отримували ведолізумаб, і 6,8% хворих, котрі одержували плацебо, перебували в стані клінічної ремісії, тобто мали показник за індексом активності ХК (CDAI) ≤ 150 ($p=0,02$). Загалом 31,4 і 25,7% пацієнтів відповідно надали відповідь щодо CDAI-100, тобто зменшення оцінки CDAI на ≥ 100 балів (різниця не є значущою; $p=0,23$). Серед хворих у когортах 1 і 2, що відповіли на індукційну терапію, 39,0 та 36,4% тих, хто отримував ведолізумаб, надалі кожні 4 й 8 тиж перебували в клінічній ремісії на 52-му тиж порівняно із 21,6% у групі плацебо ($p<0,001$; $p=0,004$ для двох груп ведолізумабу відповідно порівняно із плацебо). Антитіла проти ведолізумабу утворилися в 4,0% пацієнтів. Назофарингіт виникав частіше, а головний біль і біль у животі спостерігалися рідше в хворих, котрі отримували ведолізумаб, ніж в осіб, які одержували плацебо. Ведолізумаб порівняно із плацебо асоціювався з вищим рівнем серйозних побічних ефектів (24,4 проти 15,3%), інфекцій (44,1 проти 40,2%) та серйозних інфекцій (5,5 проти 3,0%).

Висновки

Пацієнти з активною ХК, які отримували ведолізумаб, мали більшу ймовірність досягнення ремісії, ніж у групі плацебо, на 6-му тиж. Хворі з відповіддю на індукційну терапію, котрі продовжували отримувати ведолізумаб (а не переходили на плацебо), з більшою ймовірністю перебували в ремісії на 52-му тиж.

Sandborn W.J. et al. GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013 Aug 22; 369 (8): 711-21.

Ефекти індукційної терапії ведолізумабом у пацієнтів із ХК після невдалого лікування антагоністами TNF

Плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження III фази було проведене для оцінки ефективності та безпеки ведолізумабу як індукційної терапії. Пацієнтів із ХК від помірної до тяжкої (CDAI 220-400 балів) рандомізували на групи, які отримували ведолізумаб (300 мг) або плацебо внутрішньовенно на 0-му, 2-му, 6-му тиж. До первинного аналізу залучили 315 хворих із попередньою

невдачею застосування антагоністів TNF, тобто неадекватна відповідь, втрата відповіді чи непереносимість ≥ 1 антагоністів TNF. У цій підгрупі визначили частку пацієнтів у клінічній ремісії (CDAI ≤ 150 балів) на 6-му тиж. Вторинний аналіз оцінював результати на 6-му та 10-му тиж у цій популяції та в загальній популяції ($n=416$), яка включала пацієнтів без попереднього досвіду терапії антагоністами TNF ($n=101$).

Результати

Серед хворих із досвідом невдалої терапії антагоністом TNF 15,2% тих, хто отримував ведолізумаб, і 12,1% тих, хто одержував плацебо, мали ремісію на 6-му тиж ($p=0,433$). На 10-му тиж більша частка цієї популяції, яка отримувала ведолізумаб, перебувала в стані ремісії (26,6%), ніж у групі плацебо (12,1%) ($p=0,001$; відносний ризик (BP) 2,2; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,3-3,6). Більша частка пацієнтів із попередньою невдачею антагоніста TNF, котрі отримували ведолізумаб, також мала відповідь CDAI-100 (зменшення оцінки CDAI на ≥ 100 балів порівняно з вихідним рівнем) на 6-му тиж, ніж ті, хто отримував плацебо (39,2 проти 22,3%; номінальний $p=0,001$; BP 1,8; 95% ДІ 1,2-2,5). Результати щодо побічних явищ були схожими в усіх групах.

Висновки

Ведолізумаб не був ефективнішим за плацебо щодо індукції клінічної ремісії на 6-му тиж у пацієнтів із ХК, у яких попереднє лікування антагоністами TNF виявилось неефективним. Але терапевтичні переваги ведолізумабу в цих хворих спостерігалися на 10-му тиж.

Sands B.E. et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. Gastroenterology. 2014 Sep; 147 (3): 618-627.e3.

Ефективність і безпека ведолізумабу в реальних умовах за ХК середнього та тяжкого ступенів: результати консорціуму US VICTORY

До ретроспективного когортного дослідження за участю 7 медичних центрів залучили 212 пацієнтів із ХК від помірної до тяжкої. Середній вік становив 34 роки; 40% склали чоловіки; 90% мали досвід терапії антагоністами TNF. Середній період спостереження становив 39 тиж.

Результати

12-місячна кумулятивна частота клінічної ремісії складала 35%, частота загоєння слизової оболонки – 63%; глибокої ремісії (клінічна ремісія + загоєння слизової оболонки) – 26%.

Меншу ймовірність досягнення клінічної ремісії мали такі категорії учасників:

- ✓ із попереднім лікуванням антагоністами TNF (коефіцієнт ризику (KP) 0,40; 95% ДІ 0,20-0,81);
- ✓ із курінням в анамнезі (KP 0,47; 95% ДІ 0,25-0,89);
- ✓ з активним періанальним захворюванням (KP 0,49; 95% ДІ 0,27-0,88);
- ✓ із високою активністю захворювання (KP 0,54; 95% ДІ 0,31-0,95).

У пацієнтів із попередньою експозицією антагоністів TNF (KP 0,29; 95% ДІ 0,12-0,73) і тяжкою активністю захворювання (KP 0,54; 95% ДІ 0,31-0,95) було менше шансів досягти загоєння слизової оболонки.

Протягом 160 пацієнто-років спостереження (1433 інфузії ведолізумабу) в 5 хворих розвинулися інфузійні реакції (3,5 на 1000 інфузій), у 21 – серйозні інфекції (13 на 100 пацієнто-років), у 17 – серйозні побічні ефекти (10 на 100 пацієнто-років). Зрідка побічні явища потребували припинення терапії: 6 випадків на 100 пацієнто-років.

Висновки

Ведолізумаб є безпечним й ефективним варіантом лікування ХК від помірної до тяжкої в рутинній практиці. Клінічна ремісія та глибока ремісія (клінічна ремісія + загоєння слизової оболонки) можуть бути досягнуті в 1/3 пацієнтів. Меншість осіб потребує припинення терапії через побічні ефекти.

Dulai P.S. et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium. Am J Gastroenterol. 2016 Aug; 111 (8): 1147-55.

Довгострокова безпека ведолізумабу: дослідження GEMINI LTS

До відкритого дослідження III фази GEMINI LTS, розпочатого в травні 2009 р., залучили пацієнтів із ВК або ХК із 4 попередніх клінічних випробувань та хворих, які раніше не отримували ведолізумабу. Зареєстровані пацієнти (ВК, $n=894$; ХК, $n=1349$) отримували ведолізумаб 300 мг внутрішньовенно кожні 4 тиж; середній кумулятивний вплив становив 42,4 міс для ВК і 31,5 міс для ХК.

Протягом 8 років побічні явища виникали в 93 (ВК) і 96% (ХК) пацієнтів, причому найчастіше спостерігалися загострення ВК (36%) та ХК (35%). Серйозні побічні ефекти були зареєстровані в 31% (ВК) і 41% (ХК) хворих. Припинення прийому ведолізумабу через побічні реакції спостерігали в 15% (ВК) і 17% (ХК) пацієнтів. Не виявлено жодних нових тенденцій щодо інфекцій, злоякісних новоутворень, реакцій, пов'язаних з інфузією, або захворювань печінки, а також випадків прогресувальної мультифокальної лейкоенцефалопатії. З 10 смертей (ВК, $n=4$; ХК, $n=6$) місцеві дослідники 2 вважали пов'язаними із препаратом (енцефаліт, зумовлений інфекцією вірусу Західного Нілу, та гепатоцелюлярна карцинома). Безперервне застосування ведолізумабу підтримувало клінічну відповідь у довгостроковій перспективі, при цьому 33 (ВК) і 28% (ХК) хворих перебували в стані клінічної ремісії через 400 тиж лікування.

Висновки

Профіль безпеки ведолізумабу залишається сприятливим без несподіваних або нових проблем із безпекою. Ці результати додатково підтверджують безпеку ведолізумабу за його тривалого використання.

Loftus E.V. Jr. et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Oct; 52 (8): 1353-1365.

Підготував Ігор Петренко