

Rozmowa z **prof. Grażyną Rydzewską**, kierownik Kliniki Gastroenterologii CSK MSWiA w Warszawie

Uwzględnienie wedolizumabu w programie lekowym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego **to postęp**

Jak zmieniła się sytuacja chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego po uwzględnieniu wedolizumabu w programie lekowym?

Uwzględnienie wedolizumabu w programie leczenia biologicznego pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego to niezwykle ważny krok naprzód. Jesteśmy bardzo zadowoleni, że ten krok nastąpił, że mamy w Polsce możliwość zastosowania wedolizumabu zarówno w I linii leczenia biologicznego, jak i po niepowodzeniu terapii preparatami anty-TNF- α . Wedolizumab to bardzo ciekawy, innowacyjny lek, który hamuje integrynę $\alpha_4\beta_7$ na limfocytach migrujących do zmian zapalnych specyficznym w jelicie, przez co zmniejsza napływ komórek zapalnych do ogniska zapalnego. Wedolizumab jest pierwszym lekiem z grupy preparatów anty-integrzynowych zarejestrowanym

Badania wskazują na dużą przydatność wedolizumabu zarówno w uzyskaniu remisji i jej podtrzymaniu, jak i poprawie jakości życia pacjentów, nie wspominając o wysokim profilu bezpieczeństwa tego preparatu

w Europie dla chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Wyróżnia go wspomniany przed chwilą, inny niż dotychczas mechanizm działania. Kolejną kwestią, z której jesteśmy bardzo zadowoleni, jest to, że lek cechuje się wyższym bezpieczeństwem stosowania w porównaniu z dotychczasowymi terapiami biologicznymi,

ponieważ działając specyficznie w jelicie, nie powoduje tylu ogólnoustrojowych działań niepożądanych, głównie ciężkich, do których byliśmy dotąd przyzwyczajeni. Chodzi na przykład o ciężkie powikłania infekcyjne. Wydaje się więc, że zaoferowanie polskim chorym na wrzodziejące zapalenie

jelita grubego leczenia wedolizumabem jest znaczącym postępowaniem.

Wedolizumab to lek o selektywnym mechanizmie działania immunosupresyjnego. Jaki to ma wpływ na terapię pacjenta?

Odmienne działanie wedolizumabu, czyli specyficzne blokowanie integryny $\alpha_4\beta_7$, oznacza przede wszystkim znacznie wyższe bezpieczeństwo, co jest niesłychanie ważne w leczeniu osób z chorobami



przewlekłymi, które potrzebują niekiedy powrotu do terapii. To po pierwsze. Po drugie lek, jak wspomniałam, zapobiega migracji komórek do ogniska zapalnego. To bardzo obiecujący mechanizm i wedolizumab jest pierwszym zarejestrowanym lekiem z grupy preparatów antyintegrynowych, choć pewnie nie ostatnim, gdyż wiele firm pracuje obecnie nad tego typu rozwiązaniami.

Na co zwrócić uwagę przy wyborze leczenia, uwzględniając ograniczony czas terapii?

Ograniczony czas terapii do roku to pewne nieporozumienie programu lekowego. Dyskutujemy o zmianie. Chcielibyśmy leczyć do czasu głębokiej remisji, czyli wygojenia błony śluzowej, a nie tylko do poprawy klinicznej czy jedynie przez rok. Skoro jednak są ograniczenia, musimy poruszać się w konkretnych realiach. Czy ograniczony czas terapii przekłada się na wybór leku? Wydaje się, że nie do końca. Oczywiście można myśleć o tym, że przy ograniczonym czasie trwania terapii powtarzanie leczenia biologicznego przeciwciałami z grupy anty-TNF- α z komponentem mysim częściej może wywoływać reakcje alergiczne i częściej można się spodziewać działań niepożądanych przy kolejnej terapii ratunkowej, ale trudno przytoczyć takie

dane. Dlatego sędzę, że czas leczenia nie jest kryterium wyboru leku w tym wypadku.

Czy wedolizumab jest odpowiedzią na ograniczony czas stosowania leków w ramach programu lekowego?

Nie wydaje mi się, że wedolizumab jest odpowiedzią na ograniczony czas trwania terapii. W moim odczuciu wedolizumab czy infliksimab, wszystkie te preparaty zarejestrowane w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jeżeli nie mogą być stosowane bez ograniczeń czasowych w leczeniu podtrzymującym, bo nie we wszystkich krajach jest to możliwe ze względów finansowych, to przynajmniej powinny być stosowane do wygojenia błony śluzowej. Być może wyższy odsetek chorych z remisją w przypadku wedolizumabu w porównaniu z infliksimabem może stanowić kryterium odpowiedzi na ograniczony czas trwania terapii. Jednak z wyjątkiem badań retrospektywnych nie ma innych dobrych badań, których wyniki wskazałyby na to, że roczny czas terapii wedolizumabem ma przewagę nad rocznym czasem terapii infliksimabem. Istnieje badanie amerykańskie VICTORY Consortium porównujące działanie wedolizumabu i infliksimabu w kohorcie pacjentów, w którym rzeczywiście uzyskano przewagę wedolizumabu nad infliksimabem pod względem częstości uzyskiwania głębokiej remisji.

Dla jakiej grupy chorych przeznaczony jest wedolizumab? W jakich sytuacjach klinicznych sprawdza się najlepiej?

W Polsce wedolizumab stosujemy w ramach programu lekowego, więc w sytuacji średnio ciężkich i ciężkich rzutów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, również przy steroidozależności i steroidooporności. Wiemy, że wedolizumab sprawdza się bardzo dobrze – a mamy doświadczenia z tym lekiem z udziału w badaniu Gemini I i Gemini II – także u pacjentów z chorobą o średniej ciężkości, właśnie ze steroidozależnością i steroidoopornością. Wedolizumab jest skuteczny również w terapii podtrzymującej ze względu na jego wysokie bezpieczeństwo. Obecnie leczymy wedolizumabem kilkudziesięcioro pacjentów, niektórych już dziewięć lat, a były to osoby najciężej chorujące, które dzięki terapii uzyskały wieloletnią remisję. Wydaje się zatem, że miejsc dla szerszego zastosowania wedolizumabu jest jeszcze sporo. Wedolizumab nie jest w Polsce refundowany w chorobie Leśniowskiego-Crohna, a w tej chorobie również jest skuteczny, szczególnie w przypadku lokalizacji zmian w jelicie grubym. Nie zapominajmy, że został w tym wskazaniu zarejestrowany, więc i tu czekamy na refundację.

Jak wygląda sytuacja pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna? Czy istnieje potrzeba rozszerzenia wskazań do terapii o innych mechanizmach działania?

Jak najbardziej. W przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna zostaliśmy nieco z tyłu. Z jednej strony sytuacja chorych uległa poprawie, bo leczenie może już trwać dwa lata, z drugiej strony to leczenie jest ograniczone do infliksimabu i adalimumabu. Oczywiście otwarte pozostaje pytanie, czy terapia powinna trwać dwa lata czy dłużej albo krócej. O tym chcemy w najbliższej przyszłości rozmawiać z płatnikiem, bo wolelibyśmy leczyć do głębokiej remisji, do decyzji pacjenta i lekarza, czyli być może każdego chorego nieco inaczej. Na razie w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna możemy leczyć infliksimabem do dwóch lat i adalimumabem do roku. Nie ma obecnie żadnych refundowanych terapii innowacyjnych, w związku z czym powstała luka. Wedolizumab jest refundowany we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, ale nie jest dostępny dla polskich pacjentów w ramach programu leczenia biologicznego choroby Leśniowskiego-Crohna. Nie jest również dostępny ustekinumab, inna innowacyjna terapia zarejestrowana w tym wskazaniu. Czekamy na refundację tych leków z nadzieją, że to się powiedzie podobnie jak

w przypadku wedolizumabu we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, tym bardziej że grupa chorych jest podobna. Być może więc wprowadzenie nowych terapii do tego samego programu nie musi bardzo zwiększyć kosztów, gdyż tych samych chorych nie będziemy po raz kolejny leczyć z mniejszą już skutecznością preparatami z grupy anty-TNF- α .

Jakie są pani doświadczenia z wedolizumabem w terapii pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna?

W chorobie Leśniowskiego-Crohna potrzeba nieco dłuższego stosowania wedolizumabu, aby uzyskać remisję, co znane jest już z badania Gemini II. U chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego remisja w 8. tygodniu stosowania leku osiągnana jest znacznie częściej niż u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Z badań można wnioskować, że przedłużenie okresu obserwacji, wydłużenie czasu oczekiwania na osiągnięcie remisji do 12 tygodni poprawia te wyniki, dzięki czemu lek został zarejestrowany również w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Z retrospektywnego badania VICTORY Consortium w USA obejmującego kilka tysięcy pacjentów, porównującego efektywność leczenia wedolizumabem i infliksimabem, o którym już wspomniałam, wynika, że w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna skuteczność w tzw. *real life* jest wysoka i lek ten jest również przydatny w terapii. Czekamy więc na ten preparat zarówno do stosowania w I linii, jak i u chorych, którzy byli leczeni z niepowodzeniem preparatami anty-TNF- α .

Czy refundacja wedolizumabu w chorobie Leśniowskiego-Crohna wpłynie na poprawę jakości życia pacjentów?

Z badań można wysnuć wniosek, że tak. Nasze własne doświadczenia z chorobą Leśniowskiego-Crohna są nieco bardziej ograniczone, ponieważ w badaniu Gemini I i Gemini II, w którym uczestniczymy od ponad ośmiu lat, znacznie większa kohorta pacjentów obejmowała chorujących na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Dlatego też nie bardzo możemy się jeszcze opierać na własnych doświadczeniach. Jednocześnie znamy badania kolegów z krajów ościennych: Niemców, Czechów, Francuzów. Istnieją również badania izraelskie. One wszystkie dotyczą obserwacji w *real life*, czyli w rzeczywistej, codziennej praktyce i są bardzo cenne, gdyż pokazują, jak efektywność stosowania leku wygląda naprawdę, czyli wtedy, kiedy grupa chorych nie została sztucznie wyselekcjonowana i lek jest podawany wszystkim, którzy go potrzebują. Badania potrzebne do rejestracji leku i badania *real life* wskazują na dużą

przydatność wedolizumabu zarówno w uzyskaniu remisji i jej podtrzymaniu, jak i poprawie jakości życia pacjentów, nie wspominając o wysokim profilu bezpieczeństwa tego preparatu.

Czy właściwe leczenie może istotnie obniżyć koszty pośrednie wynikające z częstych hospitalizacji?

Czy właściwa terapia biologiczna zmniejsza ryzyko zabiegów chirurgicznych pogarszających jakość życia chorych?

Istnieją badania wskazujące na to, że dostęp do nowoczesnych terapii, szybka decyzja lekarza o ich zastosowaniu na początku procesu zapalnego, kiedy jeszcze nie doszło do powikłań nieodwracalnych, takich jak przetoki czy zwężenia, rzeczywiście ma wpływ na przebieg nieswoistych chorób zapalnych jelit. Jest tak w szczególności w chorobie Leśniowskiego-Crohna, dlatego w taki sposób chcielibyśmy leczyć. Tak się jednak nie dzieje i myślę, że w wielu krajach świata jest podobnie. Przyczyn tego stanu rzeczy jest wiele. Należy do nich na przykład opóźnienie diagnostyki. Z jednej strony chorzy nie trafiają do nas wystarczająco wcześnie, aby szybko wdrożyć leczenie, z drugiej strony brak dostępności pewnych terapii powoduje, że nie zawsze to optymalne leczenie jest możliwe. Ale dostępność się poprawia. Obecnie są dostępne dwa leki biologiczne. Możemy leczyć dwoma lekami anty-TNF, wydłużono do dwóch lat czas leczenia infliksimabem. Terapie można powtarzać. Czekamy na dwie terapie innowacyjne, które mogą poprawić sposób leczenia. Istnieją badania wskazujące, że włączenie terapii biologicznej i jej dobra kontrola zmniejszają ryzyko zarówno hospitalizacji, jak i interwencji chirurgicznych. Myślę, że niesłuchanie ważną jest również zmiana naszego sposobu myślenia, czyli optymalizacja leczenia danym lekiem. Co to oznacza? Nawiązuję tu do strategii *treat to target*, czyli nie leczymy rok czy dwa, bo tak zostało zapisane przez Narodowy Fundusz Zdrowia, ale do osiągnięcia konkretnego celu. Staramy się, aby była nim wygojona błona śluzowa. Stosujemy biomarkery, które pomogą nam w kontrolowaniu przebiegu leczenia. Wreszcie leczymy mądrze, czyli nie tak, że przez dwa lata stosujemy tę samą dawkę leku bez uzyskiwania odpowiedzi. Możemy intensyfikować oraz optymalizować leczenie, posługując się i oceną stanu klinicznego, i biomarkerami, i oceną wygojenia błony śluzowej. Również w Polsce dyskutuje się na temat kosztów leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna. Podczas niedawnej debaty przedstawiono raport dotyczący bezpośrednich i pośrednich kosztów ponoszonych przez pacjentów na leki, po-

mimo że częściowo są one refundowane. Te sumy sięgają nawet 2000 zł miesięcznie. Do tego dochodzą odżywki, odpowiednie odżywianie. Dlatego ta choroba kosztuje dużo samego pacjenta, ale też kosztuje dużo nas, czyli społeczeństwo. W 2017 r. Instytut Łazarskiego opublikował raport dotyczący kosztów i stanu polskiej gastroenterologii ze szczególnym uwzględnieniem nieswoistych chorób zapalnych jelit. Wynika z niego, że przeciętny polski pacjent z chorobą Leśniowskiego-Crohna przebywa ok. 32 dni w roku na zwolnieniu lekarskim. Te dane dotyczą tylko dorosłych pacjentów. Nie zostały uwzględnione zwolnienia rodziców chorych dzieci, bo takich danych nie ma. Koszty społeczne są wysokie.

Czy to oznacza, że gdyby ten chory miał dostęp do wszystkich nowoczesnych terapii, do strategii *treat to target*, do optymalizacji leczenia, byłoby lepiej?

Pewnie tak, aczkolwiek bezpośrednich danych nie ma i trudno je przedstawić. Wydaje się jednak, że odpowiednio leczony pacjent pozostaje w kontrolowanej remisji i wówczas nie musi korzystać ze zwolnień lekarskich. Chorują często młodzi ludzie i oni wcale nie chcą przebywać na zwolnieniach, chcą być aktywni, chcą pracować. Myślę, że warto popatrzeć na problem również z tej strony. Kolejnym elementem odpowiedzi na to samo pytanie jest poprawa jakości opieki nad pacjentami, czyli dostępność diagnostyki, dostępność nowych terapii, zmiana strategii leczenia i organizacji opieki. I o tym myślimy. Polskie Towarzystwo Gastroenterologii opracowało program zintegrowanej opieki nad pacjentami z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Obecnie jest on na etapie budowania świadczenia w Narodowym Funduszu Zdrowia. Mamy nadzieję, że choć z pewnym opóźnieniem, w przyszłym roku w 20 ośrodkach w Polsce ruszy pilotaż kompleksowego modelu opieki nad pacjentem z chorobą przewlekłą. Byłby to pierwszy taki program w gastroenterologii i jeden z pierwszych w Polsce. Koordynowana opieka nad pacjentem z zwałem czy nad kobietą w ciąży obejmuje jeden epizod, jedno wydarzenie, więc wygląda to nieco inaczej. Tutaj mamy pacjenta chorego przez całe życie, więc model opieki musi obejmować nieco inne elementy leczenia, w tym dostęp do nowoczesnych terapii, kontrolę i optymalizację leczenia, koordynowanie opieki ze specjalistami innych dziedzin. Gdyby to się udało, to mogłoby poprawić losy polskich pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Rozmawiała Marta Kobrańska

PL/EYV/18/0048b