

Povzetek protokola

Naslov protokola:

Multicentrična, randomizirana, odprta študija faze 3b risankizumaba v primerjavi z vedolizumabom za zdravljenje odraslih preiskovancev z zmernim do hudim ulceroznim kolitisom, ki še niso prejeli ciljnih terapij

Ozadje in utemeljitev:

Ulcerozni kolitis (UC) je kronična, recidivna in neozdravljiva vnetna bolezen debelega črevesa. Predpostavlja se, da ga povzroča neurejen in pretiran lokalni imunski odziv na okoljske sprožilce pri genetsko dovzetnih posameznikih. Kljub znatnemu napredku pri zdravljenju bolnikov z zmernim do hudim ulceroznim kolitisom in koristim razpoložljivih ciljnih terapij (TaT) učinkovitost trenutnega zdravljenja ne izpolnjuje potreb vseh bolnikov, pri čemer nekateri bolniki po začetnem zdravljenju ne dosežejo klinične in/ali endoskopske remisije ali sčasoma izgubijo odziv ali remisijo. Zato so potrebne nove terapevtske možnosti, da bi še naprej izboljševali izide bolnikov z UC. Poleg tega naraščajoče število zdravljenj za vnetno črevesno bolezen (VČB) zdaj postavlja vprašanje strateških terapevtskih zaporedij, ki pomagajo predpisati pravo zdravilo pravemu bolniku in ob pravem času.

Risankizumab je humanizirano monoklonsko protitelo (mAb) imunoglobulina podrazreda (Ig)G1, usmerjenega proti interleukinu (IL) 23p19. mAb je bil zasnovan tako, da zmanjša receptor Fcγ ter dopolnjuje vezavo in heterogenost potencialnega naboja ter se veže z visoko afiniteto do človeškega IL-23. Risankizumab (Skyrizi®) je trenutno odobren v več državah za zdravljenje odraslih z zmernim do hudim UC in Crohnovo boleznijo (CB). Vedolizumab (Entyvio®) je monoklonsko protitelo, usmerjeno proti heterodimeru α4β7. Odobren je v več državah za zmerno do hudo aktiven UC in CB.

Ta študija se izvaja za primerjavo učinkovitosti in varnosti risankizumaba v primerjavi z vedolizumabom za zdravljenje odraslih preiskovancev z zmernim do hudim UC, ki še niso prejeli TaT. Z naraščajočim številom terapij za UC bo študija za primerjavo dveh zdravil pri bolnikih, ki še nikoli niso prejeli TaT, zdravstvenim delavcem zagotovila empirične podatke, ki bodo pomagali pri njihovih strategijah zdravljenja za optimizacijo dolgoročnih izidov pri bolnikih z UC. Bolniki, ki še nikoli niso prejeli odobrenih TaT za UC, predstavljajo homogeno populacijo bolnikov za primerjavo učinkovitosti in varnosti dveh uveljavljenih možnosti zdravljenja za bolnike z UC v okviru zasnove študije za primerjavo dveh različnih zdravil.

Cilji in končne točke:

Cilj te študije je primerjati učinkovitost in varnost risankizumaba v primerjavi z vedolizumabom v 48 tednih za zdravljenje odraslih preiskovancev z zmernim do hudim UC, ki še niso prejeli TaT.

Primarna končna točka:

Primarna končna točka je doseganje endoskopskega izboljšanja v 48. tednu, opredeljenega kot centralno odčitana podocena endoskopije 0 ali 1 (vrednost 1 spremenjena tako, da se izključi krhkost): superiornost risankizumaba v primerjavi z vedolizumabom.

Sekundarna končna točka:

Doseganje klinične remisije v skladu s spremenjeno oceno Mayo (mMS) v 48. tednu, opredeljeno kot SFS ≤ 1 in ne več kot izhodiščna vrednost, RBS = 0, in centralno odčitana podocena endoskopije 0 ali 1 (vrednost 1 spremenjena tako, da se izključi krhkost): neinferiornost preskusa risankizumaba v primerjavi z vedolizumabom, ki mu najprej sledi preskus superiornosti.

Raziskovalci:

Multicentrično

Študijska mesta:

V študijo bo vključenih približno 285 študijskih mest v približno 30 državah po vsem svetu.

Študijska populacija in število preiskovancev, ki bodo vključeni:

Približno 530 odraslih preiskovancev z zmernim do hudim ulceroznim kolitisom, ki še niso prejeli ciljnih terapij (TaT).

Načrt raziskave:

Multicentrična, randomizirana, odprta študija faze 3b za primerjavo učinkovitosti in varnosti risankizumaba v primerjavi z vedolizumabom za zdravljenje odraslih preiskovancev z zmernim do hudim UC, ki še niso prejeli TaT.

Podmnožica študijskih mest bo sodelovala v podštudiji abdominalnega ultrazvoka črevesja.

Ključna merila za vključitev:**Vključitev:**

- Odrasli preiskovanci, stari od 18 do ≤ 80 let
- Diagnoza UC, potrjena vsaj 3 mesece pred izhodiščem. Na voljo mora biti dokumentacija rezultatov biopsije, skladna z diagnozo UC po oceni raziskovalca.
- Aktivni ulcerozni kolitis z oceno mMS od 5 do 9 točk in endoskopsko podoceno 2 do 3 (ki jo potrdi centralni ocenjevalec).
- Dokazana intoleranca ali neustrezen odziv na eno ali več naslednjih kategorij zdravil: aminosalicilati, peroralni lokalno delujoči steroidi, sistemski steroidi (prednizon ali enakovredni), imunomodulatorji.
 - Za prikaz intolerance ni zahtevan minimalni odmerek ali trajanje uporabe.
 - Neustrezen odziv je opredeljen, kot je opisano spodaj:
 - Peroralni aminosalicilati (npr. mezalamin, sulfasalazin, olsalazin, balsalazin):
 - Znaki in simptomi vztrajno aktivne bolezni, po mnenju raziskovalca, med trenutnim ali predhodnim vsaj 4-tedenskim zdravljenjem z 2,4 g/dan mezalamina (2 g/dan, če je nadzorovano sproščanje), 4 g/dan sulfasalazina, 1 g/dan olsalazina ali 6,75 g/dan balsalazina.
 - Peroralni lokalno delujoči steroidi (npr. budezonid, beklometazon):
 - Znaki in simptomi vztrajno aktivne bolezni, po mnenju raziskovalca, med ali po vsaj 4-tedenskem zdravljenju z 9 mg/dan budezonida ali 5 mg/dan beklometazona, ALI
 - Nezmožnost zmanjšanja odmerka peroralnega budezonida na ≤ 6 mg/dan brez ponavljajoče se aktivne bolezni.

- Intravenski (IV) ali peroralni sistemski steroidi (prednizon ali enakovredno):
 - Znaki in simptomi vztrajno aktivne bolezni, po mnenju raziskovalca, med ali po zmanjšanju vsaj enega režima, ki je sestavljen iz odmerka, enakovrednega prednizonu ≥ 40 mg/dan peroralno 3 tedne ali intravensko 1 teden, ALI
 - Nezmožnost zmanjšanja odmerka peroralnih sistemskih steroidov na odmere, enakovreden prednizonu ≤ 10 mg/dan brez ponavljajoče se aktivne bolezni.
- Imunomodulatorji:
 - Znaki in simptomi vztrajno aktivne bolezni, po mnenju raziskovalca, med trenutnim ali predhodnim vsaj 90-dnevnim zdravljenjem z enim ali več od naslednjega:
 - Azatioprin: $\geq 2,0$ mg/kg/dan, zaokrožen na najbližjo razpoložljivo formulacijo tablete ali polovice tablete (≥ 1 mg/kg/dan za preiskovance na Japonskem, v Koreji, na Tajvanu, v Singapurju ali na Kitajskem) (ali dokumentirana raven 6-TGN ≥ 230 pmol/ 8×10^8 RBC)
 - 6-merkaptopurin: ≥ 1 mg/kg/dan, zaokrožen na najbližjo razpoložljivo formulacijo tablete ali polovice tablete ($\geq 0,6$ mg/kg/dan za preiskovance na Japonskem, v Koreji, na Tajvanu, v Singapurju ali na Kitajskem) (ali na ravni 6-TGN ≥ 230 pmol/ 8×10^8 RBC)
 - Metotreksat (MTX): ≥ 15 mg/teden subkutano (SC) ali intramuskularno (IM)
 - *Opomba:* Uporaba peroralnega MTX je dovoljena med študijo, vendar predhodna ali trenutna uporaba peroralnega MTX ne zadostuje za vključitev v študijo.
 - Takrolimus: (za Japonsko, Tajvan in druge države v Aziji z lokalnimi smernicami zdravljenja, ki vključujejo takrolimus) dokumentirana najnižja koncentracija 5–10 ng/ml

Izključitev:

- Preiskovanec je prejel katerokoli TaT za UC, kar med drugim vključuje: infliksimab, etanercept, adalimumab, natalizumab, certolizumab, golimumab, ozanimod, ustekinumab, etrolizumab, vedolizumab, tofacitinib, filgotinib, etrazimod, guselkumab, mirikizumab, upadacitinib ali risankizumab.
- Preiskovanci, ki so prejeli intravenske/intramuskularne kortikosteroide v 14 dneh pred presejanjem ali med presejalnim obdobjem.
- Preiskovanci, ki so prejeli terapevtski klistir ali supozitorij (npr. rektalne aminosalicilate/kortikosteroide), razen za endoskopijo, v 14 dneh pred presejanjem ali med presejalnim obdobjem.
- Preiskovanci, ki imajo kar koli od naslednjega:
 - Anamneza perforacije prebavil (razen zaradi slepiča ali mehanske poškodbe), divertikulitisa ali znatno povečanega tveganja za perforacijo prebavil (GI) po presoji raziskovalca, vključno z anamnezo volvulusa (črevesnega prepleta) in/ali intususcepcije (uvijanje dela črevesa).
 - Diagnoza C ali nerazvrščene VČB ali anamneza sevalnega kolitisa ali ishemičnega kolitisa.
 - Trenutno znani zapleti UC, kot so: fulminantni kolitis in/ali toksični megakolon, akutni hudi UC, predhodna kolektomija (skupna ali delna) ali katera koli druga manifestacija, ki bi lahko zahtevala operacijo med študijo.
 - Trenutna diagnoza sindroma kratkega črevesja.
 - Znana ali sum na primarno imunsko pomanjkljivost.
 - Vrečka za stomo ali ileoanalna vrečka.

- Trenutna ali pretekla displazija prebavnega trakta ali prisotnost displazije, razen popolnoma odstranjenih displastičnih lezij nizke stopnje, v kateri koli biopsiji, opravljeni med presejalno endoskopijo.
- Preiskovanci z aktivnimi, kroničnimi ali ponavljajočimi se okužbami.
- Preiskovanci z okužbo s *Clostridium difficile* ali drugimi črevesnimi patogeni med presejanjem.
- Trenutna huda, progresivna ali nenadzorovana ledvična, jetrna, hematološka, endokrina motnja ali njeni simptomi.
- Trenutna ali pretekla limfoproliferativna bolezen, vključno z limfomom, ali znaki in simptomi, ki nakazujejo možnost limfoproliferativne bolezni, npr. limfadenopatija in/ali splenomegalija.

Preiskovano zdravilo in trajanje zdravljenja:

Preiskovanci, randomizirani na risankizumab ob izhodišču:

Preiskovanci bodo ob izhodišču ter v 4. in 8. tednu prejeli 1200-miligramski indukcijski odmerek risankizumaba intravensko. V 12. tednu bodo preiskovanci, odvisno od stanja klinične remisije na mMS, prejeli vzdrževalni odmerek risankizumaba 180 mg (klinična remisija: da) ali 360 mg (klinična remisija: ne) subkutano vsakih 8 tednov z zadnjim odmerkom risankizumaba subkutano v 44. tednu.

Obisk/telefonski klic za spremljanje po 140 dneh po zadnjem odmerku preiskovanega zdravila risankizumab med preskušanjem ne bo potreben za nobenega preiskovanca, ki po zadnjem odmerku preiskovanega zdravila začne prejemati komercialno dostopen risankizumab.

Izbirno podaljšanje primarnega preskušanja (PTE):

Preiskovanci, randomizirani na risankizumab ob izhodišču v državah, v katerih komercialno dostopen risankizumab ali lokalni mehanizem dostopa ni na voljo, bodo lahko sodelovali v izbirnem PTE do 144 tednov po zaključku obdobja primarnega zdravljenja (48. teden).

Preiskovanci, randomizirani na vedolizumab ob izhodišču:

Preiskovanci bodo prejeli vedolizumab 300 mg intravensko ob izhodišču, v 2. in 6. tednu ter vsakih 8 tednov z zadnjim odmerkom vedolizumaba intravensko v 46. tednu.

Potreben bo obisk/telefonski klic za spremljanje po 140 dneh po zadnjem odmerku preiskovanega zdravila vedolizumaba v času preskušanja, ne glede na to, za katero nadaljnje zdravljenje se bo odločil raziskovalec.

Datum povzetka protokola:

18. junij 2025