

Резюме на протокола

Заглавие на протокола:

Фаза 3б, многоцентрово, рандомизирано, открито проучване на ризанкизумаб в сравнение с ведолизумаб за лечение на възрастни участници с умерена до тежка форма на улцерозен колит, които не са лекувани с таргетни терапии

Основна информация и обосновка:

Улцерозният колит (УК) е хронично, рецидивиращо и нелечимо възпалително заболяване на дебелото черво. Предполага се, че той е причинен от нерегулиран и прекомерен локален имунен отговор на факторите на околната среда при генетично податливи индивиди. Въпреки значителния напредък в лечението на пациенти с умерена до тежка форма на УК и ползите от наличните таргетни терапии (ТТ), ефикасността на настоящите лечения не е адекватна за удовлетворяване на потребностите на всички пациенти, като някои пациенти не постигат клинична и/или ендоскопска ремисия с първоначално лечение или губят отговор или ремисия с течение на времето. Поради това са необходими нови терапевтични възможности, за да продължат да се подобряват резултатите на пациентите с УК. Освен това нарастващият брой лечения за възпалително заболяване на червата (ВЗЧ) повдига въпроса кои стратегически терапевтични възможности да бъдат предпочетени, за да бъде предписано правилното лекарство на правилния пациент в правилния момент.

Ризанкизумаб е хуманизирано моноклонално антитяло (mAb) от имуноглобулин (Ig)G1 подклас, насочен към интерлевкин (IL) 23p19. Моноклоналното антитяло е проектирано да намалява степента на свързване на Fc γ рецептора и комплемента, както и потенциалната хетерогенност на заряда и се свързва с висок афинитет към човешки IL-23. Ризанкизумаб (Skyrizi®) понастоящем е одобрен в много държави за лечение на възрастни с умерена до тежка форма на УК и болест на Крон (БК). Ведолизумаб (Entyvio®) е моноклонално антитяло, насочено срещу α 4 β 7 хетеродимер. То е одобрено в много държави за умерена до тежка активна форма както на УК, така и на БК.

Това проучване се провежда, за да се сравнят ефикасността и безопасността на ризанкизумаб спрямо ведолизумаб за лечение на възрастни участници с умерена до тежка форма на УК, които не са лекувани с ТТ. Нарастващият брой терапии за УК позволява провеждането на директно сравнително проучване при 100% нелекувани преди пациенти на ТТ, което ще осигури емпирични данни на медицинските специалисти, с които да се подпомогнат стратегиите им за лечение с цел оптимизиране на дългосрочните резултати при пациенти с УК. Пациентите, които са на 100% нелекувани с одобрени ТТ за УК, представляват хомогенна популация от пациенти за целите на сравнението на ефикасността и безопасността на две установени възможности за лечение на пациенти с УК в рамките на дизайн на проучването, осигуряващ директно сравнение.

Цели и крайни точки:

Целта на това проучване е да се сравнят ефикасността и безопасността на ризанкизумаб спрямо ведолизумаб в продължение на 48 седмици за лечението на възрастни участници с умерена до тежка форма на УК, които не са лекувани с ТТ.

Основна крайна точка:

Основната крайна точка е постигането на ендоскопско подобрение в Седмица 48, дефинирано като ендоскопска подоценка от централен оценител 0 или 1 (оценка 1, модифицирана, за да се изключи кървене): превъзходство на ризанкизумаб спрямо ведолизумаб.

Вторична крайна точка:

Постигането на клинична ремисия съгласно модифицирания резултат по Майо (mMS) в Седмица 48, дефинирано като подоценка за честота на изхожданията (SFS) ≤ 1 и не по-голямо от базовото ниво, подоценка за ректално кървене (RBS) = 0, и ендоскопска подоценка от централен оценител от 0 или 1 (оценка от 1, модифицирана, за да се изключи кървене): не по-малка ефективност на теста на ризанкизумаб спрямо ведолизумаб, първо последван от тест за превъзходство.

Изследователи:

Многоцентрово

Центрове по проучването:

Ще има приблизително 285 центъра в приблизително 30 държави по света.

Изследвана популация и брой участници, които ще бъдат включени:

Приблизително 530 възрастни участници с умерена до тежка форма на УК, които не са лекувани с ТТ.

Изследователски план:

Фаза 3б, многоцентрово, рандомизирано, открито проучване за сравнение на ефикасността и безопасността на ризанкизумаб спрямо ведолизумаб за лечение на възрастни участници с умерена до тежка форма на УК, които не са лекувани с ТТ.

Поднабор от центрове ще участва в подпроучване с ехография на стомашно-чревния тракт.

Основни критерии за пригодност:*Включване:*

- Възрастни от 18 до ≤ 80 години
- Потвърдена диагноза за УК от най-малко 3 месеца преди базовото ниво. Необходимо е наличие на документация за резултати от биопсия, отговарящи на диагнозата за УК според оценката на Изследвателя.
- Активен УК с mMS от 5 до 9 точки и ендоскопска подоценка от 2 до 3 (потвърдено от централен оценител).
- Доказана непоносимост или незадоволителен отговор към една или повече от следните категории лекарства: аminosалицилати, перорални локално действащи стероиди, системни стероиди (преднизон или еквивалент), имуномодулатори.
 - Демонстрирането на непоносимост не изисква прилагането на минимална доза или определена продължителност на приложението.
- Незадоволителният отговор се определя, както е описано по-долу:
 - Перорални аminosалицилати (напр. мезаламин, сулфасалазин, олсалазин, балсалазид):
 - Признаци и симптоми на персистиращо активно заболяване, по мнението на изследвателя, по време на настоящ или предишен курс на лечение с 2,4 g/ден мезаламин (2 g/ден, ако е с контролирано освобождаване), 4 g/ден сулфасалазин, 1 g/ден олсалазин или 6,75 g/ден балсалазид,

- Перорални локално действащи стероиди (напр. будезонид, беклометазон):
 - Признаци и симптоми на персистиращо активно заболяване по мнението на изследователя по време на или след курс на лечение от най-малко 4 седмици с 9 mg/ден будезонид или 5 mg/ден беклометазон, ИЛИ
 - Невъзможност за постепенно намаляване на дозата перорален будезонид до ≤ 6 mg/ден без рецидивизиращо активно заболяване,
- Интравенозно прилагани или перорални системни стероиди (преднизон или еквивалент):
 - Признаци и симптоми на персистиращо активно заболяване по мнението на изследователя по време на или след намаляване на дозата по поне една схема, състояща се от доза, еквивалентна на преднизон ≥ 40 mg/ден перорално в продължение на 3 седмици или интравенозно в продължение на 1 седмица, ИЛИ
 - Невъзможност за намаляване на пероралните системни стероиди до доза, еквивалентна на преднизон ≤ 10 mg/ден без рецидивизиращо активно заболяване,
- Имунomodулатори:
 - Признаци и симптоми на персистиращо активно заболяване по мнението на изследователя по време на настоящ или предишен курс на лечение от най-малко 90 дни с едно или повече от следните:
 - Азатиоприн: $\geq 2,0$ mg/kg/ден, закръглен до най-близката налична доза – таблетка или половин таблетка (≥ 1 mg/kg/ден за участници в Япония, Корея, Тайван, Сингапур или Китай) (или документирано ниво от 6-TGN ≥ 230 pmol/8 $\times 10^8$ ЧКК)
 - 6-меркаптопурин: ≥ 1 mg/kg/ден закръглен до най-близката налична доза - таблетка или половин таблетка ($\geq 0,6$ mg/kg/ден за участници в Япония, Корея, Тайван, Сингапур или Китай) (или ниво от 6-TGN ≥ 230 pmol/8 $\times 10^8$ ЧКК)
 - Метотрексат (MTX): ≥ 15 mg/седмица подкожно (s.c.) или интрамускулно (i.m.)
 - *Забележка:* Употребата на перорален MTX е разрешена по време на проучването, но предишна или настояща употреба на перорален MTX не е достатъчна за включване в проучването
 - Такролимус: (за Япония, Тайван и други държави в Азия с местни насоки за лечение, които включват такролимус) документирано най-ниско ниво 5 - 10 ng/ml

Изключване:

- Участникът е получавал някаква ТТ за УК, включително, но не само: инфликсимаб, етанерцепт, адалимумаб, натализумаб, цертолизумаб, голимумаб, озанимод, устекинумаб, етролизумаб, ведолизумаб, тофацитиниб, филготиниб, етразимод, гузелкумаб, мирикизумаб, упадацитиниб или ризанкизумаб.
- Участник, който е получавал интравенозни/интрамускулни кортикостероиди в рамките на 14 дни преди скрининга или по време на периода на скрининг.
- Участник, който е получил терапевтична клизма или супозитория (т.е. ректални аminosалицилати/кортикостероиди), различни от необходимите за ендоскопия, в рамките на 14 дни преди скрининга или по време на периода на скрининг.
- Участници, които имат някои от следните:

- Анамнеза за стомашно-чревна перфорация (различна от причинена от апендицит или механично увреждане), дивертикулит или значително повишен риск от стомашно-чревна (СЧ) перфорация по преценка на изследователя, включително анамнеза за волвулус и/или интусусцепция (телескопиране на червата);
- Диагноза за БК или ВЗЧ-некласифицирана, или анамнеза за радиационен колит или исхемичен колит;
- Известни понастоящем усложнения на УК, като: фулминантен колит и/или токсичен мегаколон, остър тежък УК, предишна колектомия (тотална или субтотална) или всяка друга проява, която може да изисква операция по време на проучването;
- Текуща диагноза за синдром на късото черво;
- Известен или подозиран първичен имунен дефицит;
- Остомия или илеоанална торбичка;
- Настояща или анамнеза за дисплазия на СЧ тракт или наличие на дисплазия, различна от напълно отстранени нискостепенни диспластични лезии, в която и да е биопсия, извършена по време на ендоскопията при скрининг.
- Участници с активни, хронични или рецидивиращи инфекции
- Участници с инфекция с *Clostridium difficile* или други чревни патогени по време на скрининга.
- Настоящо тежко, прогресивно или неконтролирано бъбречно, чернодробно, хематологично, ендокринно нарушение или негови симптоми
- Настояща или анамнеза за лимфопролиферативно заболяване, включително лимфом, или признаци и симптоми, предполагащи възможно лимфопролиферативно заболяване, като лимфаденопатия и/или спленомегалия.

Лечение по проучването и продължителност на лечението:

Участници, рандомизирани за ризанкизумаб на базово ниво:

На базовата визита и в седмици 4 и 8 ще се прилага въвеждаща доза от 1200 mg ризанкизумаб интравенозно (i.v.). В Седмица 12, в зависимост от статуса на клинична ремисия според mMS, участниците ще получават поддържаща доза от 180 mg ризанкизумаб (клинична ремисия: Да) или 360 mg ризанкизумаб (клинична ремисия: Не) подкожно (s.c.) на всеки 8 седмици с последната доза ризанкизумаб s.c. в Седмица 44.

Посещение в центъра по проучването/телефонното обаждаване за проследяване 140 дни след последната доза от изпитваното лечение с ризанкизумаб по време на изпитването няма да се изисква за никой участник, който започва предлаган в търговската мрежа ризанкизумаб след последната доза от изпитваното лечение.

Незадължително продължение на първичното изпитване (PTE):

Участници, рандомизирани на ризанкизумаб на базово ниво в държави, където няма наличен в търговската мрежа ризанкизумаб или липсва местен механизъм за достъп, ще могат да участват в незадължително PTE за период до 144 седмици след завършване на периода на основното лечение (седмица 48) на проучването.

Участници, рандомизирани за ведолизумаб на базово ниво:

Ведолизумаб 300 mg интравенозно ще се прилага на базово ниво, в Седмици 2 и 6 и на всеки 8 седмици с последната доза ведолизумаб интравенозно в Седмица 46.

Ще се изисква провеждането на посещение в центъра по проучването /телефонен разговор за проследяване 140 дни след последната доза от изпитваното лечение с ведолизумаб по време на изпитването, независимо от използването на последващо лечение от изследвателя.

Дата на резюмето на протокола:

18 юни 2025 г.