

## Protokoll-szinopszis

---

### A protokoll címe:

3b. fázisú, multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat a rizankizumab és a vedolizumab összehasonlítására célzott kezelésben korábban még nem részesült, középsúlyos-súlyos colitis ulcerosás felnőtt betegek kezelése során

### Háttér-információ és indoklás:

A colitis ulcerosa (CU) a vastagbél krónikus, kiújuló, gyógyíthatatlan gyulladásos betegsége. A feltételezések szerint környezeti kiváltó tényezőkre adott szabályozatlan és eltúlzott lokális immunválasz okozza genetikailag fogékony egyéneknél. A középsúlyos-súlyos CU-s betegek kezelésében történt jelentős előrelépések és a rendelkezésre álló célzott kezelések (TaT-k) előnyei ellenére az aktuális kezelések hatásossága nem elégséges a betegek igényeinek kielégítéséhez, és egyes betegek nem érnek el klinikai és/vagy endoszkópos remissziót az első kezelés mellett, illetve idővel megszűnik náluk a válasz vagy a remisszió. Ezért a CU-s betegek kimeneteleinek további javítása érdekében új terápiás lehetőségekre van szükség. Ezenkívül a gyulladásos bélbetegségekre (IBD) adott kezelések emelkedő száma felveti a stratégiai kezelési szekvenciák kérdését, hogy adott betegnek a megfelelő gyógyszert, a megfelelő időben lehessen felírni.

A rizankizumab az immunglobulin G1 (IgG1) alosztályba tartozó humanizált monoklonális antitest (mAb), amelynek célmolekulája az interleukin (IL) 23p19. Ez a mAb csökkenti az Fc $\gamma$ -receptor és a komplementmolekulák közötti kötődést, valamint a potenciális töltés-heterogenitást, és nagy affinitással kötődik a humán IL-23-hoz.

A rizankizumabot (Skyrizi®) már több országban engedélyezték középsúlyos-súlyos CU-s és Crohn-betegségben (CD) szenvedő felnőttek kezelésére. A vedolizumab (Entyvio®) az  $\alpha$ 4 $\beta$ 7-heterodimerrel szembeni monoklonális antitest. Több országban engedélyezték középsúlyosan-súlyosan aktív CU és CD kezelésére.

Ezt a vizsgálatot azért végzik, hogy összevegyék a rizankizumab és a vedolizumab hatásosságát és biztonságosságát korábban TaT-ben nem részesített, középsúlyos-súlyos CU-s felnőtt betegek kezelése során. A CU elleni kezelések számának növekedésével a közvetlen összehasonlítás a TaT-ben korábban egyáltalán nem részesített betegek esetén empirikus adatokkal szolgál az egészségügyi szakemberek számára, és segíti a CU-s betegek hosszú távú kimeneteleinek optimalizálását célzó kezelési stratégiák alkalmazását. A CU esetén engedélyezett TaT-vel korábban egyáltalán nem kezelt betegek homogén betegcsoportot biztosítanak a hatásosság és a biztonságosság összevetésére a CU két bevett kezelési lehetőségével kapcsolatban a közvetlen összehasonlítást célzó vizsgálati elrendezés mellett.

### Célok és végpontok:

A jelen vizsgálat célja a rizankizumab és a vedolizumab összehasonlítása a hatásosság és a biztonságosság szempontjából olyan, középsúlyos-súlyos CU-s felnőtt betegek 48 héten át tartó kezelése során, akik korábban még nem részesültek TaT-ben.

#### Elsődleges végpont:

Az elsődleges végpont az endoszkópos javulás elérése, vagyis központi leletezéssel megállapított 0 vagy 1 pontos endoszkópos alpontszám (1 pont esetén módosítva a szöveti morzsalékonyság kizárásával) a 48. héten: a rizankizumab szuperioritása a vedolizumabbal szemben.

#### Másodlagos végpont:

Klinikai remisszió elérése a módosított Mayo-pontszám (mMS) szerint, vagyis SFS  $\leq 1$ , és nem haladja meg a kiindulási értéket, RBS = 0, valamint központi leletezéssel megállapított 0 vagy 1 pontos endoszkópos alpontszám (1 pont esetén módosítva a szöveti morzsalékonyság kizárásával) a 48. héten: a rizankizumab noninferioritásának próbája a vedolizumabbal szemben, majd szuperioritási próba.

**Vizsgálók:**

Multicentrikus

**Vizsgálóhelyek:**

Világszerte mintegy 30 országban körülbelül 285 vizsgálóhely

**Vizsgálati populáció és a beválasztandó betegek száma:**

Körülbelül 530 fő középsúlyos-súlyos CU-s felnőtt beteg, aki korábban még nem részesült TaT-ben

**Vizsgálati terv:**

3b. fázisú, multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat a rizankizumab és a vedolizumab hatásosságának és biztonságosságának összevetésére korábban TaT-ben nem részesített, középsúlyos-súlyos CU-s felnőtt betegek kezelése során

A vizsgálóhelyek egy csoportja részt vesz egy hasi bélultrahangos alvizsgálatban.

**Fő alkalmassági kritériumok:***Beválasztási kritériumok:*

- A beteg 18. életévét betöltött és legfeljebb 80 éves felnőtt.
- A CU diagnózisát legalább 3 hónappal a kiindulás előtt igazolták. Rendelkezésre kell állnia a vizsgáló értékelése szerint CU diagnózisának megfelelő biopsziás eredmények dokumentációjának.
- Aktív CU-nak kell fennállnia, 5–9 pontos mMS-sel és 2 vagy 3 pontos endoszkópos alpontszámmal (központi leletezéssel igazolva).
- A beteg a következő gyógyszercsoportok közül egyre vagy többre intoleranciát mutatott, vagy inadekvát választ adott: aminoszalicilátok, orálisan alkalmazott, lokális hatású szteroidok, szisztémás szteroidok (prednizon vagy ekvivalens szer), immunmodulátorok.
  - Az intoleranciára nem vonatkozik minimális adag, illetve alkalmazási időtartam.
  - Az inadekvát válasz definíciója:
    - orális aminoszalicilátok (például mezalamin, szulfaszalazin, olszalazin, balszalazid):
      - perzisztálóan aktív betegség jelei és tünetei észlelhetők, a vizsgáló véleménye szerint, 2,4 g/nap (szabályozott hatóanyag-leadás esetén 2 g/nap) mezalammal, 4 g/nap szulfaszalazinnal, 1 g/nap olszalazinnal vagy 6,75 g/nap balszalaziddal végzett aktuális vagy korábbi, legalább 4 hetes kezelés során,
    - orálisan alkalmazott, lokális hatású szteroidok (például budezonid, beklometazon):
      - perzisztálóan aktív betegség jelei és tünetei észlelhetők, a vizsgáló véleménye szerint, 9 mg/nap budezoniddal vagy 5 mg/nap beklometazonnal végzett, legalább 4 hetes kezelés során vagy után, VAGY
      - az orális budezonid adagja nem csökkenthető 6 mg/napra vagy az alá az aktív betegség kiújulása nélkül,
    - iv. vagy orális szisztémás szteroidok (prednizon vagy ekvivalens szer):
      - perzisztálóan aktív betegség jelei és tünetei észlelhetők, a vizsgáló véleménye szerint, olyan kezelés közben vagy leépítése után, amely legalább egyféle,  $\geq 40$  mg/nap prednizzonnal

ekvivalens szert tartalmazott, és orális alkalmazás esetén 3 hétig, intravénás alkalmazás esetén pedig 1 hétig tartott, VAGY

- az orális szisztémás szteroid adagja nem csökkenthető 10 mg/nap prednizonekvivalens adagra vagy az alá az aktív betegség kiújulása nélkül,
- immunmoduláns szerek:
  - perzisztálóan aktív betegség jelei és tünetei észlelhetők, a vizsgáló véleménye szerint, a következők közül egy vagy több szert tartalmazó, legalább 90 napig tartó aktuális vagy korábbi kezelés során:
    - azatioprin:  $\geq 2,0$  mg/kg/nap, a legközelebbi, rendelkezésre álló tablettára vagy fél tablettára kerekítve (Japánban, Koreában, Tajvanon, Szingapúrban és Kínában részt vevő betegeknek  $\geq 1$  mg/kg/nap) (vagy a 6-TGN-szint dokumentáltan  $\geq 230$  pmol/ $8 \times 10^8$  vvt),
    - 6-merkaptopurin:  $\geq 1$  mg/kg/nap, a legközelebbi, rendelkezésre álló tablettára vagy fél tablettára kerekítve (Japánban, Koreában, Tajvanon, Szingapúrban és Kínában részt vevő betegeknek  $\geq 0,6$  mg/kg/nap) (vagy a 6-TGN-szint  $\geq 230$  pmol/ $8 \times 10^8$  vvt),
    - metotrexát (MTX):  $\geq 15$  mg/hét, subcutan (sc.) vagy intramuscularis (im.) alkalmazással.
      - *Megjegyzés:* Orális MTX alkalmazása megengedett a vizsgálat során, azonban orális MTX korábbi vagy aktuális alkalmazása nem elegendő a vizsgálatba történő beválasztáshoz.
  - takrolimuszt: (Japán, Tajvan és más olyan ázsiai országok esetén, ahol a helyi kezelési irányelvek tartalmazzák a takrolimuszt) 5–10 ng/ml-es dokumentált mélyponti érték.

#### Kizárási kritériumok:

- A beteg korábban bármilyen TaT-ben részesült a CU-ra, ideértve többek között a következőket: infliximab, etanercept, adalimumab, natalizumab, certolizumab, golimumab, ozanimod, usztekinumab, etrolizumab, vedolizumab, tofacitinib, filgotinib, etraszimod, guzelkumab, mirikizumab, upadacitinib, illetve rizankizumab.
- A beteg intravénás/intramuscularis kortikoszteroidot kapott a szűrést megelőző 14 napon belül vagy a szűrési szakaszban.
- A beteg a szűrést megelőző 14 napban vagy a szűrési szakaszban az endoszkópiához szükségesen kívüli, terápiás beöntést vagy kúpot (vagyis rectalis aminoszalicilátot/kortikoszteroidot) kapott.
- A következők bármelyike áll fenn:
  - Gastrointestinalis perforatio (az appendicitis és a mechanikus sérülés mint kiváltó ok kivételével) vagy diverticulitis szerepel az anamnézisben, illetve a vizsgáló megítélése szerint jelentősen fokozott a gastrointestinalis perforatio kockázata, ideértve az anamnézisben szereplő volvulus és/vagy intussusceptiót.
  - CD-t vagy nem besorolt IBD-t diagnosztizáltak, illetve sugárcolitis vagy ischaemiás colitis szerepel az anamnézisben.
  - A CU ismert szövődménye áll fenn, például: fulminans colitis és/vagy toxikus megacolon, akut súlyos CU, korábbi colectomia (teljes vagy subtotalis), illetve bármilyen más manifesztáció, ami a vizsgálati részvétel során műtétet igényelhet.
  - Rövidbél-szindróma diagnózisa áll fenn.
  - Ismerten vagy gyanítottan primer immunhiányos állapot áll fenn.
  - A beteg stomával vagy ileoanal pouch-csal rendelkezik.

- Gastrointestinalis dysplasia szerepel az anamnézisben, illetve ilyen áll fenn aktuálisan, vagy a szűrési endoszkópia során vett egyik biopsziás mintában dysplasiát találnak (a maradéktalanul eltávolított, alacsony gradusú dysplasiás laesiók kivételével).
- A betegnek aktív, krónikus vagy kiújult fertőzése van.
- A betegnél a szűrés során *Clostridium difficile*vel vagy más intestinalis kórokozóval való fertőzöttség áll fenn.
- Súlyos, progresszív vagy nem kontrollált vese-, máj-, hematológiai vagy endokrin betegség, illetve tünete áll fenn.
- Lymphoproliferációs betegség áll fenn vagy szerepel az anamnézisben, beleértve a lymphomát, illetve a betegnél lehetséges lymphoproliferációs betegségre utaló jelek és tünetek állnak fenn, például lymphadenopathia és/vagy splenomegalia.

#### **Vizsgálati kezelés és a kezelés időtartama:**

##### A kiinduláskor rizankizumabra randomizált betegek esetén:

A kiinduláskor, valamint a 4. és a 8. héten 1200 mg indukciós adagot adnak be a rizankizumabból intravénásan (iv.). A 12. héten, az mMS szerinti klinikai remissziós státusztól függően, a beteg fenntartó rizankizumabkezelésként 8 hetente 180 mg (klinikai remisszió: igen) vagy 360 mg (klinikai remisszió: nem) subcutan (sc.) adagot kap, az utolsó sc. adag rizankizumabot a 44. héten beadva.

A vizsgálat részeként kapott rizankizumabkezelés utolsó adagja után 140 nappal esedékes utánkövető vizit/telefonhívás nem kötelező azoknál a betegeknél, akik a vizsgálati kezelés utolsó adagja után kereskedelmi forgalomban kapható rizankizumabbal végzett kezelésbe kezdenek.

##### Opcionális elsődleges vizsgálatkiterjesztés (PTE):

Azokban az országokban, ahol a rizankizumabot nem forgalmazzák, vagy a rizankizumab nem érhető el helyi hozzáférési program keretében, a kiinduláskor rizankizumabra randomizált betegek részt vehetnek egy opcionális PTE-ben, amely a vizsgálat befejezése után, az elsődleges kezelési szakasz (48. hét) végétől számítva, legfeljebb 144 hétig tart.

##### A kiinduláskor vedolizumabra randomizált betegek esetén:

A kiinduláskor, valamint a 2. és a 6. héten, majd 8 hetente 300 mg iv. vedolizumabot adnak be, az iv. vedolizumab utolsó adagját a 46. héten beadva.

A vizsgálat részeként kapott vedolizumabkezelés utolsó adagja után 140 nappal esedékes utánkövető vizit/telefonhívás kötelező, függetlenül attól, hogy a vizsgáló alkalmaz-e további kezelést.

#### **A protokoll-szinopszis dátuma:**

2025. június 18.