

Resumen del protocolo

Título del protocolo:

Estudio en fase IIIb, abierto, multicéntrico y aleatorizado de risankizumab en comparación con vedolizumab para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave que anteriormente no han recibido tratamientos dirigidos

Antecedentes y justificación:

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica, recidivante e incurable del intestino grueso. Se postula que está causada por una respuesta inmunitaria local no regulada y exagerada frente a desencadenantes ambientales en personas susceptibles desde el punto de vista genético. A pesar de los importantes avances en el tratamiento de los pacientes con CU de moderada a grave y los beneficios de los tratamientos dirigidos (TD) disponibles, la eficacia de los tratamientos actuales no es suficiente para satisfacer las necesidades de todos los pacientes y algunos de ellos no logran la remisión clínica ni endoscópica con el tratamiento inicial o dejan de responder o de estar en remisión con el tiempo. Por lo tanto, se requieren nuevas opciones terapéuticas para continuar mejorando los resultados de los pacientes con CU. Además, el creciente número de tratamientos para la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) plantea ahora la cuestión de las secuencias terapéuticas estratégicas para ayudar a prescribir el fármaco correcto al paciente correcto y en el momento correcto.

Risankizumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) humanizado de la subclase de inmunoglobulina (Ig)G1 dirigido a la interleucina (IL) 23p19. El AcM se ha diseñado para reducir la unión al receptor Fcγ y al complemento y la posible heterogeneidad de carga, y se une con gran afinidad a la IL-23 humana. Risankizumab (Skyrizi®) está aprobado actualmente en varios países para el tratamiento de adultos con CU y enfermedad de Crohn (EC) de moderada a grave. Vedolizumab (Entyvio®) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el heterodímero α4β7. Se ha aprobado en varios países para la CU y la EC activa de moderada a grave.

Este estudio se está llevando a cabo para comparar la eficacia y la seguridad de risankizumab frente a vedolizumab para el tratamiento de pacientes adultos con CU de moderada a grave que no han recibido anteriormente TD. Con un número cada vez mayor de tratamientos para la CU, el estudio comparativo directo con pacientes no tratados anteriormente con ningún TD aportará a los profesionales sanitarios datos empíricos que ayudarán a sus estrategias terapéuticas para optimizar los resultados a largo plazo en pacientes con CU. Los pacientes que no han recibido anteriormente ningún TD aprobado para la CU constituyen una población homogénea de pacientes para comparar la eficacia y la seguridad de dos opciones terapéuticas establecidas para los pacientes con CU en el marco de un diseño de estudio comparativo directo.

Objetivos y criterios de valoración:

El objetivo de este estudio es comparar la eficacia y la seguridad de risankizumab frente a vedolizumab durante 48 semanas para el tratamiento de pacientes adultos con CU de moderada a grave que no han recibido anteriormente TD.

Criterio de valoración principal:

El criterio de valoración principal es el logro de una mejora endoscópica en la semana 48, definida como una subpuntuación endoscópica con revisión central de 0 o 1 (puntuación de 1 modificada para excluir la friabilidad): superioridad de risankizumab frente a vedolizumab.

Criterio de valoración secundario:

Logro de remisión clínica según la puntuación de Mayo modificada (mMS) en la semana 48, definida como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones (SFD) ≤ 1 y no superior al inicio, una subpuntuación de hemorragia rectal (SHR) = 0 y una subpuntuación endoscópica con revisión central de 0 o 1 (puntuación de 1 modificada para excluir la friabilidad); primero el análisis de no inferioridad de risankizumab frente a vedolizumab, seguido del análisis de superioridad.

Investigadores:

Multicéntrico.

Centros del estudio:

Participarán aproximadamente 285 centros en unos 30 países de todo el mundo.

Población del estudio y número de pacientes que se incluirán:

Aproximadamente 530 pacientes adultos con CU de moderada a grave que no han recibido anteriormente TD.

Plan de investigación:

Estudio en fase IIIb, abierto, multicéntrico y aleatorizado para comparar la eficacia y la seguridad de risankizumab frente a vedolizumab para el tratamiento de pacientes adultos con CU de moderada a grave que anteriormente no han recibido TD.

Un subconjunto de centros participará en un subestudio de ecografía intestinal abdominal.

Criterios de elegibilidad clave:*Inclusión:*

- Adultos de entre 18 y ≤ 80 años de edad.
- Diagnóstico de CU confirmado durante al menos 3 meses antes del inicio. Disponibilidad de resultados documentados de la biopsia coherentes con el diagnóstico de CU, según la evaluación del investigador.
- CU activa con una mMS de 5 a 9 puntos y una subpuntuación endoscópica de 2 a 3 (confirmada por un revisor central).
- Intolerancia o respuesta inadecuada demostrada a una o más de las siguientes categorías de fármacos: aminosalicilatos, corticoesteroides orales de acción local, corticoesteroides sistémicos (prednisona o equivalente), inmunomoduladores.
 - La demostración de intolerancia no requiere una dosis ni una duración de uso mínimas.
 - La respuesta inadecuada se define como se describe a continuación:
 - Aminosalicilatos orales (p. ej., mesalamina, sulfasalazina, olsalazina, balsalazida):
 - Signos y síntomas de enfermedad activa persistente, en opinión del investigador, durante un ciclo actual o previo de al menos 4 semanas de tratamiento con 2,4 g/día de mesalamina (2 g/día si es de liberación controlada), 4 g/día de sulfasalazina, 1 g/día de olsalazina o 6,75 g/día de balsalazida.
 - Corticoesteroides orales de acción local (p. ej., budesónida, beclometasona):

- Signos y síntomas de enfermedad activa persistente, en opinión del investigador, durante o después de un ciclo de al menos 4 semanas de tratamiento con 9 mg/día de budesónida o 5 mg/día de beclometasona, O BIEN
- Incapacidad para reducir progresivamente la dosis budesónida oral a ≤ 6 mg/día sin enfermedad activa recurrente.
- Corticoesteroides sistémicos i.v. u orales (prednisona o equivalente):
 - Signos y síntomas de enfermedad activa persistente, en opinión del investigador, durante o después de la reducción gradual de la dosis de al menos una pauta que consista en una dosis equivalente a ≥ 40 mg/día de prednisona por vía oral durante 3 semanas o por vía intravenosa durante 1 semana, O BIEN
 - Incapacidad para reducir progresivamente la dosis de corticoesteroides sistémicos orales a una dosis equivalente a ≤ 10 mg/día de prednisona sin enfermedad activa recurrente.
- Inmunomoduladores:
 - Signos y síntomas de enfermedad activa persistente, en opinión del investigador, durante un ciclo actual o previo de al menos 90 días de tratamiento con uno o más de los siguientes:
 - Azatioprina: $\geq 2,0$ mg/kg/día redondeados a la formulación de comprimido o medio comprimido más cercana disponible (≥ 1 mg/kg/día para pacientes de Japón, Corea, Taiwán, Singapur o China) (o un nivel documentado de 6-TGN ≥ 230 pmol/ 8×10^8 eritrocitos).
 - 6-mercaptopurina: ≥ 1 mg/kg/día redondeados a la formulación de comprimido o medio comprimido más cercana disponible ($\geq 0,6$ mg/kg/día para pacientes de Japón, Corea, Taiwán, Singapur o China) (o un nivel de 6-TGN ≥ 230 pmol/ 8×10^8 eritrocitos).
 - Metotrexato (MTX): ≥ 15 mg/semana por vía subcutánea (s.c.) o intramuscular (i.m.).
 - *Nota:* El uso de MTX oral está permitido durante el estudio, pero su uso previo o actual por vía oral no es suficiente para su inclusión en el estudio.
 - Tacrólimus: (para Japón, Taiwán y otros países de Asia con directrices locales de tratamiento que incluyen tacrólimus) concentración mínima documentada de 5 a 10 ng/ml.

Exclusión:

- El paciente ha recibido cualquier TD para la CU, incluidos, entre otros, infliximab, etanercept, adalimumab, natalizumab, certolizumab, golimumab, ozanimod, ustekinumab, etrolizumab, vedolizumab, tofacitinib, filgotinib, etrasimod, guselkumab, mirikizumab, upadacitinib o risankizumab.
- El paciente recibió corticoesteroides i.v./intramusculares en los 14 días anteriores a la selección o durante el periodo de selección.
- El paciente recibió un enema terapéutico o supositorio (es decir, aminosalicilatos/corticoesteroides rectales), aparte de los requeridos para la endoscopia, en los 14 días anteriores a la selección o durante el periodo de selección.
- Pacientes con alguno de los siguientes:
 - Antecedentes de perforación gastrointestinal (de origen distinto a una apendicitis o una lesión mecánica), diverticulitis o aumento significativo del riesgo de perforación gastrointestinal (GI), a juicio del investigador, incluidos antecedentes de vólvulo o invaginación intestinal (los intestinos se pliegan como un telescopio).

- Diagnóstico de EC o EII sin clasificar o antecedentes de colitis por radiación o colitis isquémica.
- Complicaciones conocidas actualmente de la CU, como colitis fulminante o megacolon tóxico, CU aguda grave, colectomía previa (total o subtotal) o cualquier otra manifestación que pudiera requerir cirugía mientras participe en el estudio.
- Diagnóstico actual de síndrome del intestino corto.
- Inmunodeficiencia primaria conocida o sospecha de la misma.
- Ostomía o reservorio ileoanal.
- Antecedentes de displasia del tubo GI o presencia de la misma, que no sean lesiones displásicas de bajo grado completamente extirpadas, en ninguna biopsia realizada durante la endoscopia de selección.
- Pacientes con infecciones activas, crónicas o recurrentes.
- Pacientes con infección por *Clostridium difficile* u otros patógenos intestinales durante la selección.
- Trastorno renal, hepático, hematológico o endocrino grave, progresivo o no controlado actual o síntomas de los mismos.
- Presencia o antecedentes de enfermedad linfoproliferativa, incluido el linfoma, o signos y síntomas indicativos de una posible enfermedad linfoproliferativa, como linfadenopatía o esplenomegalia.

Tratamiento del estudio y duración del mismo:

Pacientes aleatorizados a risankizumab al inicio:

Se administrará una dosis de inducción de 1200 mg de risankizumab por vía intravenosa (i.v.) al inicio y en las semanas 4 y 8. En la semana 12, en función del estado de remisión clínica según la mMS, los pacientes recibirán una dosis de mantenimiento de risankizumab de 180 mg (remisión clínica: Sí) o 360 mg (remisión clínica: No) por vía subcutánea (s.c.) cada 8 semanas con la última dosis de risankizumab s.c. en la semana 44.

La visita/llamada telefónica de seguimiento a los 140 días después de la última dosis del tratamiento del estudio con risankizumab durante el ensayo no será necesaria para ningún paciente que inicie el tratamiento con risankizumab comercializado después de la última dosis del tratamiento del estudio.

Extensión del ensayo principal (EEP) opcional:

Los pacientes aleatorizados a risankizumab al inicio en países en los que no se disponga de risankizumab comercial ni de un mecanismo de acceso local podrán participar en una EEP opcional durante un máximo de 144 semanas después de la finalización del periodo de tratamiento primario del estudio (semana 48).

Pacientes aleatorizados a vedolizumab al inicio:

Se administrarán 300 mg i.v. de vedolizumab al inicio, en las semanas 2 y 6 y cada 8 semanas con la última dosis de vedolizumab i.v. en la semana 46.

Se requerirá una visita/llamada telefónica de seguimiento a los 140 días después de la última dosis del tratamiento del estudio con vedolizumab durante el ensayo, independientemente del uso de tratamiento posterior por parte del investigador.

Fecha del resumen del protocolo:

18 de junio 2025