

Protokolo santrauka

Protokolo pavadinimas.

3b fazės, daugiacentris, randomizuotas, atvirasis risankizumabo tyrimas, lyginant su vedolizumabu, skirtas gydyti vidutinio sunkumo arba sunkiu opiniu kolitu sergančius suaugusius tiriamuosius, kurie nėra gydyti tikslinėmis terapijomis

Paiškinamoji informacija ir pagrindimas

Opinis kolitas (OK) yra lėtinė, recidyvuojanti ir nepagydoma storosios žarnos uždegiminė liga. Manoma, kad ją sukelia nereguliuojamas ir perdėtas vietinis imuninis atsakas į aplinkos dirgiklius genetiškai jautriems asmenims. Nepaisant didelės pažangos gydant vidutinio sunkumo ir sunkiu OK sergančius pacientus ir turimų tikslinių gydymo metodų (TTV) privalumų, dabartinių gydymo metodų veiksmingumas nėra pakankamas, kad patenkintų visų pacientų poreikius, nes kai kurie pacientai nepasiekia klinikinės ir (arba) endoskopinės remisijos pradinio gydymo metu arba laikui bėgant praranda atsaką ar remisiją. Todėl norint toliau gerinti OK sergančių pacientų rezultatus, reikia naujų gydymo galimybių. Be to, didėjantis uždegiminės žarnyno ligos (UŽL) gydymo būdų skaičius dabar kelia klausimą dėl strateginių terapinių sekų, kurios padėtų paskirti tinkamą vaistą tinkamam pacientui tinkamu metu.

Risankizumabas yra humanizuotas imunoglobulino (Ig)G1 poklasio monokloninis antikūnas (mAb) nukreiptas prieš interleukiną (IL) 23p19. „mAb“ sukurtas taip, kad sumažintų Fcγ receptorių ir komplemento jungimąsi bei galimą krūvio nevienalytiškumą ir išlaiko didelį afinitetą žmogaus IL-23. Risankizumabas (Skyrizi®) šiuo metu yra patvirtintas keliose šalyse vidutinio sunkumo ar sunkia OK ir Krono liga (KL) sergantiems suaugusiems gydyti. Vedolizumabas (Entyvio®) yra monokloninis antikūnas, nukreiptas prieš α4β7 heterodimerą. Jis buvo patvirtintas keliose šalyse vidutinio arba didelio aktyvumo OK ir KL gydyti.

Šis tyrimas atliekamas siekiant palyginti risankizumabo ir vedolizumabo veiksmingumą ir saugumą gydant vidutinio sunkumo ar sunkiu OK sergančius suaugusius tiriamuosius, kurie anksčiau nebuvo vartoję TTV. Dėl didėjančio terapijų skaičiaus gydant OK, tiesioginiai palyginamieji tyrimai atlikti su 100 % pacientų, kurie nebuvo gydomi TTV, suteiks sveikatos priežiūros specialistams (SPS) empirinių duomenų, kurie padės jiems optimizuoti gydymo strategijas ir pagerinti ilgalaikius OK pacientų rezultatus. Pacientai, kurie 100 % anksčiau nebuvo vartoję patvirtintų OK TTV, sudaro homogenišką pacientų populiaciją, leidžiančią palyginti dviejų įprastų OK gydymo būdų veiksmingumą ir saugumą tiesioginio palyginamojo tyrimo metu.

Tikslai ir vertinamosios baigtys

Šio tyrimo tikslas – palyginti risankizumabo ir vedolizumabo veiksmingumą ir saugumą per 48 savaites gydant vidutinio sunkumo ar sunkiu OK sergančius suaugusius tiriamuosius, kurie anksčiau nebuvo vartoję TTV.

Pagrindinė tiriamoji baigtis

Pagrindinė tiriamoji baigtis yra endoskopinio pagerėjimo pasiekimas 48-ą savaitę, apibrėžiamas kaip centralizuotai nuskaityto endoskopijos antrinis balas 0 arba 1 (1 balas, modifikuotas siekiant pašalinti pažeidžiamumą): risankizumabo pranašumas prieš vedolizumabą.

Antrinė tiriamoji baigtis

Klinikinės remisijos pasiekimas pagal modifikuotą Mayo įvertį (mMS) 48 savaitę, apibrėžiamas kaip SFS ≤ 1 ir ne didesnis už pradinį įvertinimą, RBS = 0, o centralizuotai nuskaitytas endoskopijos antrinis balas yra 0 arba 1 (1 balas, modifikuotas siekiant pašalinti pažeidžiamumą): pirmiausia atliekamas risankizumabo ir vedolizumabo lygiavertiškumo testas, po to – pranašumo testas.

Tyrėjai:

daugiacentris

Tyrimo centrai:

Bus apie 285 tyrimo centrų maždaug 30 šalių visame pasaulyje.

Tyrimo populiacija ir įtrauktinų tiriamųjų skaičius

Maždaug 530 suaugusių tiriamųjų, sergančių vidutinio sunkumo arba sunkiu OK, kurie anksčiau nebuvo vartoję TTV.

Tyrimo planas

3b fazės, daugiacentris, randomizuotas, atvirasis tyrimas, skirtas palyginti risankizumabo ir vedolizumabo veiksmingumą ir saugumą gydant vidutinio sunkumo arba sunkiu OK sergančius suaugusius tiriamuosius, kurie anksčiau nebuvo vartoję TTV.

Tyrimo centrų pogrupis dalyvaus pilvo ir žarnyno ultragarso papildomame tyrime.

Pagrindiniai atrankos kriterijai*Įtraukimas*

- Suaugusieji nuo 18 iki ≤ 80 metų
- Patvirtinta OK diagnozė mažiausiai 3 mėnesius iki pradinio įvertinimo. Turi būti prieinami tinkamai dokumentuoti biopsijos tyrimo rezultatai, kuriuos tyrėjas įvertina kaip atitinkančius OK diagnozę.
- Aktyvusis OK, kurio mMS yra nuo 5 iki 9 balų, o endoskopinis antrinis balas - nuo 2 iki 3 (patvirtinta centrinio nuskaitytojo).
- Nustatytas netoleravimas arba nepakankamas atsakas į vieną ar daugiau šių vaistų kategorijų: aminosalicilatus, geriamuosius vietinio poveikio steroidus, sisteminius steroidus (prednizoną arba lygiavertį preparatą), imunomodulatorius.
 - Netoleravimo nustatymui nebūtina nustatyti minimalaus dozės ar vartojimo trukmės.
 - Nepakankamas atsakas apibrėžiamas taip, kaip nurodyta toliau:
 - Geriamieji aminosalicilatai (pvz., mesalazinas, sulfasalazinas, olsalazinas, balsalazidas):
 - nuolatinės aktyvios ligos požymiai ir simptomai, tyrėjo nuomone, per dabartinį arba ankstesnį gydymo kursą, trukusį ne mažiau kaip 4 savaites, vartojant 2,4 g per parą mesalazino (2 g per parą, jei jis kontroliuojamo atpalaidavimo), 4 g per parą sulfasalazino, 1 g per parą olsalazino arba 6,75 g per parą balsalazido
 - Geriamieji vietinio poveikio steroidai (pvz., budezonidas, beklometazonas):
 - nuolatinės aktyvios ligos požymiai ir simptomai, tyrėjo nuomone, per arba po gydymo kurso, trukusio ne mažiau kaip 4 savaites, vartojant 9 mg per parą budezonido arba 5 mg per parą beklometazono, ARBA
 - nesugebėjimas sumažinti geriamojo budezonido dozės iki ≤ 6 mg per parą be pasikartojančios aktyvios ligos

- IV arba geriamieji sisteminiai steroidai (prednizonas arba lygiavertis preparatas):
 - nuolatinės aktyvios ligos požymiai ir simptomai, tyrėjo nuomone, bent vieno režimo, kurį sudaro ≥ 40 mg per burną vartojamo prednizono per parą dozė 3 savaites arba 1 savaitę į veną, mažinimo metu arba po jo, ARBA
 - nesugebėjimas sumažinti geriamųjų sisteminių steroidų dozės, lygiavertė prednizono ≤ 10 mg per parą be pasikartojančios aktyvios ligos
- Imunomodulatoriai:
 - nuolatinės aktyvios ligos požymiai ir simptomai, tyrėjo nuomone, dabartinio arba ankstesnio ne trumpesnio kaip 90 dienų gydymo vienu ar daugiau toliau išvardytų vaistų metu:
 - Azatioprinas: $\geq 2,0$ mg/kg kūno svorio per parą suapvalinta dozė iki artimiausios turimos tabletės arba pusės tabletės formulės (≥ 1 mg/kg kūno svorio per parą dozė tiriamiesiems Japonijoje, Korėjoje, Taivane, Singapūre arba Kinijoje) (arba dokumentuotas 6-TGN lygis ≥ 230 pmol/ 8×10^8 RBC)
 - 6-merkaptopurinas: ≥ 1 mg/kg kūno svorio per parą suapvalinta dozė iki artimiausios turimos tabletės arba pusės tabletės formulės ($\geq 0,6$ mg/kg kūno svorio per parą dozė tiriamiesiems Japonijoje, Korėjoje, Taivane, Singapūre arba Kinijoje) (arba 6-TGN lygis ≥ 230 pmol/ 8×10^8 RBC)
 - Metotreksatas (MTX): ≥ 15 mg per savaitę po oda arba į raumenis
 - *Pastaba:* Tyrimo metu leidžiama vartoti geriamąjį MTX, tačiau ankstesnis ar dabartinis geriamojo MTX vartojimas nėra pakankamas pagrindas įtraukti į tyrimą
 - Takrolimuzas: (Japonijoje, Taivane ir kitose Azijos šalyse, kurių vietinėse gydymo gairėse numatytas takrolimuzas), dokumentuose nurodyta 5-10 ng/ml mažiausia koncentracija

Išimtis

- Tiriamasis gavo bet kokių OK gydyti skirtų TTV, įskaitant, be apribojimų, infliksimabą, etanerceptą, adalimumabą, natalizumabą, certolizumabą, golimumabą, ozanimodą, ustekinumabą, etrolizumabą, vedolizumabą, tofacitinibą, filgotinibą, etrasimodą, guselkumabą, mirikizumabą, upadacitinibą arba risankizumabą.
- Tiriamasis, kuris 14 dienų laikotarpiu prieš atranką arba atrankos laikotarpiu vartojo intraveninius / į raumenis leidžiamus kortikosteroidus.
- Tiriamasis, kuriam buvo paskirta terapinė klizma arba žvakutė (t. y. tiesiosios žarnos aminosalicilatai / kortikosteroidai), išskyrus endoskopijai reikalingus vaistus, 14 dienų laikotarpiu prieš atranką arba atrankos laikotarpiu.
- Tiriamieji, kuriems nustatyta bet kuri iš toliau nurodytų būklių:
 - Atlikta virškinimo trakto perforacija (išskyrus apendicito ar mechaninio sužalojimo atvejus), divertikulitas arba tyrėjo nuomone žymiai padidėjusi virškinimo trakto (VKT) perforacijos rizika, įskaitant žarnų pasisukimo (volvulus) ir (arba) žarnyno obstrukcijos (intususcepcijos) anamnezę;
 - Diagnozuota KL arba nespecifinės UŽL, arba radiacinio kolito ar išeminio kolito anamnezė;
 - Šiuo metu žinomos OK komplikacijos, pvz., žaibinis kolitas ir (arba) toksinis megakolonas, ūminis sunkus OK, ankstesnė kolektomija (visiška arba dalinė) arba bet kokia kita apraiška, dėl kurios gali prireikti operacijos tyrimo metu;

- Esamas trumpos žarnos sindromas;
- Žinomas ar įtariamas pirminis imunodeficitas;
- Ostomija arba ileoanalinis rezervuaras;
- Esama arba buvusi virškinimo trakto displazija arba displazijos buvimas, išskyrus visiškai pašalintus mažo laipsnio displazinius pokyčius, rastus bet kurioje biopsijoje, atliktoje atrankinės endoskopijos metu.
- Tiriamieji, sergantys aktyviomis, lėtinėmis ar pasikartojančiomis infekcijomis
- Tiriamieji, kurie atrankos metu buvo užsikrėtę *Clostridium difficile* ar kitais žarnyno ligų sukėlėjais.
- Esamas sunkus, progresuojantis ar nekontroliuojamas inkstų, kepenų, hematologinis, endokrininis sutrikimas ar jo simptomai.
- Esama arba buvusi limfoproliferacinė liga, įskaitant limfomą, arba požymiai ir simptomai, galintys rodyti galimą limfoproliferacinę ligą, pavyzdžiui, limfadenopatija ir (arba) splenomegalija.

Tiriamasis gydymas ir gydymo trukmė

Tiriamieji, randomizuoti gauti risankizumabą pradinio įvertinimo metu:

Pradinio įvertinimo metu ir 4 bei 8 savaitėmis bus skiriama 1 200 mg indukcinė risankizumabo dozė į veną (IV). 12-ą savaitę, priklausomai nuo klinikinės remisijos būklės pagal mMS, tiriamieji kas 8 savaites gaus 180 mg risankizumabo palaikomąją dozę (klinikinė remisija: Taip) arba 360 mg (klinikinė remisija: Ne) po oda ir paskutinę risankizumabo dozę po oda 44-ą savaitę.

Jeigu tiriamasis po paskutinės tyrimo metu vartoto risankizumabo tiriamojo vaistinio preparato dozės pradės vartoti komerciškai prieinamą risankizumabą, 140 dienų stebėjimo vizitas/pokalbis telefonu nebus reikalingas.

Pasirenkamasis pagrindinio tyrimo tęstinis tyrimas (PTTT):

Tiriamieji, randomizuoti į risankizumabą per pradinį įvertinimą šalyse, kuriose nėra komercinio risankizumabo arba vietinio prieigos mechanizmo, galės dalyvauti pasirenkamame PTTT iki 144 savaičių po tyrimo pabaigos pirminio gydymo laikotarpio (48 savaitės) .

Tiriamieji, randomizuoti gauti vedolizumabą pradinio įvertinimo metu:

300 mg vedolizumabo į veną bus skiriama per pradinį įvertinimą, 2 ir 6 savaites ir kas 8 savaites, o paskutinė vedolizumabo dozė į veną bus vartojama 46 savaitę.

140 dienų stebėjimo vizitas/pokalbis telefonu po paskutinės vedolizumabo tiriamojo vaistinio preparato dozės tyrimo metu bus privalomas nepaisant to, ar tyrėjas paskirs tolesnį gydymą.

Protokolo santraukos data

2025 m. birželio 18 d.