

## Streszczenie protokołu

---

### Tytuł protokołu:

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy 3b, dotyczące stosowania ryzankizumabu w porównaniu do wedolizumabu u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie stosowano wcześniej terapii celowanych

### Informacje podstawowe i uzasadnienie:

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest przewlekłą, nawracającą i nieuleczalną chorobą zapalną jelita grubego. Uważa się, że jest ono powodowane nieregulowaną i nadmierną miejscową odpowiedzią immunologiczną na czynniki środowiskowe u osób podatnych genetycznie. Pomimo znaczących postępów w leczeniu pacjentów z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz korzyści związanych z dostępnymi terapiami celowanymi (TAT), skuteczność obecnie stosowanych metod leczenia nie jest wystarczająca w zaspokajaniu potrzeb wszystkich pacjentów, przy czym część pacjentów nie osiąga remisji klinicznej i/lub endoskopowej przy wstępnym leczeniu albo traci odpowiedź lub remisję w miarę upływu czasu. W związku z tym, aby kontynuować poprawę wyników u pacjentów z WZJG, potrzebne są nowe opcje terapeutyczne. Co więcej, rosnąca liczba metod leczenia nieswoistego zapalenia jelit (NZJ) budzi obecnie wątpliwości co do strategicznych sekwencji terapeutycznych, które pomagają przepisać odpowiedni lek właściwemu pacjentowi i we właściwym czasie.

Ryzankizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (mAb) będącym immunoglobuliną podklasy (Ig)G1 skierowanym przeciw interleukinie (IL) 23p19. mAb zostało opracowane w celu zmniejszenia wiązania receptora Fcγ i dopełniacza i potencjalnej heterogeniczności ładunku oraz wiązania z wysokim powinowactwem do ludzkiej IL-23. Ryzankizumab (Skyrizi®) jest obecnie zatwierdzony w wielu krajach do leczenia osób dorosłych z WZJG i chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Wedolizumab (Entyvio®) jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko heterodimerowi α4β7. Został on zatwierdzony w wielu krajach zarówno w przypadku czynnej postaci WZJG, jak i ChLC, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

Badanie to jest prowadzone w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ryzankizumabu z wedolizumabem w leczeniu dorosłych uczestników z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie stosowano wcześniej TaT. Wraz z rosnącą liczbą terapii WZJG, badanie bezpośrednie prowadzone u pacjentów, u których nigdy wcześniej (100%) nie stosowano TaT, pozwoli pracownikom ochrony zdrowia uzyskać dane empiryczne, które pomogą im w określaniu strategii leczenia w celu optymalizacji długoterminowych wyników u pacjentów z WZJG. Pacjenci, którzy nie byli nigdy wcześniej (100%) leczeni na WZJG z wykorzystaniem zatwierdzonych terapii TaT, przedstawiają jednorodną populację pacjentów do porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dwóch ustalonych opcji leczenia pacjentów z WZJG w ramach schematu badania bezpośredniego.

### Cele i punkty końcowe:

Celem tego badania jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ryzankizumabu z wedolizumabem w ciągu 48 tygodni w leczeniu dorosłych uczestników z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie stosowano wcześniej TaT.

### Główny punkt końcowy:

Głównym punktem końcowym jest osiągnięcie poprawy endoskopowej w Tygodniu 48, zdefiniowanej jako wynik cząstkowy badania endoskopowego uzyskany w odczycie centralnym wynoszący 0 lub 1 (wynik 1 zmodyfikowany w celu wykluczenia kruchości): wyższość ryzankizumabu w porównaniu z wedolizumabem.

### **Drugorzędowy punkt końcowy:**

Osiągnięcie remisji klinicznej według zmodyfikowanej skali Mayo (mMS) w Tygodniu 48, zdefiniowanej jako wartość częstości oddawania stolca (SFS)  $\leq 1$  i nie większa niż w punkcie wyjściowym, stopień krwawienia z odbytu (RBS) = 0 oraz centralnie odczytany wynik cząstkowy badania endoskopowego wynoszący 0 lub 1 (wynik 1 zmodyfikowany w celu wykluczenia kruchości): najpierw test równoważności ryzankizumabu w porównaniu z wedolizumabem, a następnie test wyższości.

### **Badacze:**

Wieloośrodkowe

### **Ośrodki badawcze:**

Badanie będzie obejmowało mniej więcej 285 ośrodków w około 30 krajach na całym świecie.

### **Badana populacja i liczba uczestników włączanych do badania:**

Okolo 530 dorosłych uczestników z WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których nie stosowano wcześniej TaT.

### **Plan badania:**

Wieloośrodkowe, randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby badanie fazy 3b mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ryzankizumabu z wedolizumabem w leczeniu dorosłych uczestników z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie stosowano wcześniej TaT.

Podgrupa ośrodków weźmie udział w podbadaniu obejmującym badanie ultrasonograficzne jelit (jamy brzusznej).

### **Najważniejsze kryteria kwalifikacyjne:**

#### *Kryteria włączenia:*

- Dorośli w wieku od 18 do  $\leq 80$  lat
- Potwierdzone rozpoznanie WZJG co najmniej 3 miesiące przed punktem wyjściowym. Muszą być dostępne udokumentowane wyniki biopsji odpowiadające rozpoznaniu WZJG w ocenie badacza.
- Czynna postać WZJG z wynikiem mMS wynoszącym od 5 do 9 punktów oraz z wynikiem w podskali endoskopowej wynoszącym od 2 do 3 punktów (potwierdzonym przez specjalistę na poziomie centralnym).
- Wykazana nietolerancja lub niedostateczna odpowiedź na jedną lub więcej z następujących kategorii leków: aminosalicylany, doustne leki sterydowe działające miejscowo, sterydy ogólnoustrojowe (prednizon lub jego odpowiednik), immunomodulatory.
  - Wykazanie nietolerancji nie wymaga minimalnej dawki ani czasu stosowania.
  - Niedostateczną odpowiedź definiuje się w sposób opisany poniżej:
    - Aminosalicylany doustne (np. mesalazyna, sulfasalazyna, olsalazyna, balsalazyd):
      - Objawy przedmiotowe i podmiotowe utrzymujące się czynnej postaci choroby, w opinii badacza, w trakcie obecnego lub wcześniejszego co najmniej 4-tygodniowego leczenia mesalazyną w dawce 2,4 g/dobę (2 g/dobę w przypadku kontrolowanego uwalniania), sulfasalazyną w dawce 4 g/dobę, olsalazyną w dawce 1 g/dobę lub balsalazydem w dawce 6,75 g/dobę;

- Doustne leki sterydowe działające miejscowo (np. budezonid, beklometazon):
  - Objawy przedmiotowe i podmiotowe utrzymujące się czynnej postaci choroby, w opinii badacza, w trakcie lub po co najmniej 4 tygodniach leczenia budezonidem w dawce 9 mg/dobę lub beklometazonem w dawce 5 mg/dobę;  
LUB
  - Niemożność zmniejszenia dawki budezonidu podawanego doustnie do  $\leq 6$  mg/dobę bez nawracającej czynnej postaci choroby;
- Dożylnie lub doustne sterydy ogólnoustrojowe (prednizon lub jego odpowiednik):
  - Objawy przedmiotowe i podmiotowe utrzymujące się czynnej postaci choroby, w opinii badacza, podczas lub po zmniejszeniu dawki w ramach co najmniej jednego schematu składającego się z dawki równoważnej dawce prednizonu  $\geq 40$  mg/dobę podawanej doustnie przez 3 tygodnie lub dożylnie przez 1 tydzień;  
LUB
  - Niemożność zmniejszenia dawki doustnych sterydów ogólnoustrojowych do dawki równoważnej prednizonowi  $\leq 10$  mg/dobę bez nawracającej czynnej postaci choroby;
- Immunomodulatory:
  - Objawy przedmiotowe i podmiotowe utrzymujące się czynnej postaci choroby, w opinii badacza, w trakcie obecnego lub wcześniejszego co najmniej 90-dniowego okresu leczenia jednym lub więcej z następujących środków:
    - Azatiopryna:  $\geq 2,0$  mg/kg/dobę w zaokrągleniu do najbliższej dostępnej dawki w postaci tabletki lub połowy tabletki ( $\geq 1$  mg/kg/dobę w przypadku uczestników w Japonii, Korei, Tajwanie, Singapurze lub Chinach) (lub udokumentowany poziom 6-TGN  $\geq 230$  pmol/ $8 \times 10^8$  RBC)
    - 6-merkaptopuryna:  $\geq 1$  mg/kg/dobę w zaokrągleniu do najbliższej dostępnej dawki w postaci tabletki lub połowy tabletki ( $\geq 0,6$  mg/kg/dobę w przypadku uczestników w Japonii, Korei, Tajwanie, Singapurze lub Chinach) (lub poziom 6-TGN  $\geq 230$  pmol/ $8 \times 10^8$  RBC)
    - Metotreksat (MTX):  $\geq 15$  mg/tydzień podskórnie (s.c.) lub domięśniowo (i.m.)
      - *Uwaga:* Doustne stosowanie MTX jest dozwolone w trakcie badania, jednak wcześniejsze lub obecne stosowanie doustnego MTX nie jest wystarczające do włączenia do badania.
    - Takrolimus: (dla Japonii, Tajwanu i innych krajów w Azji z uwzględnieniem lokalnych wytycznych dotyczących leczenia, które obejmują takrolimus) udokumentowany poziom minimalny 5–10 ng/ml

*Kryteria wyłączenia:*

- Uczestnik otrzymywał jakiekolwiek leczenie TaT z powodu WZIG, w tym między innymi: infliksymab, etanercept, adalimumab, natalizumab, certolizumab, golimumab, ozanimod, ustekinumab, etrolizumab, wedolizumab, tofacytynib, filgotynib, etrasimod, guselkumab, mirikizumab, upadacytynib lub ryzankizumab.
- Uczestnik, który otrzymywał dożylnie/domięśniowe kortykosteroidy w ciągu 14 dni przed badaniami przesiewowymi lub w okresie przesiewowym.

- Uczestnik, który otrzymywał lewatywę lub czopek ze względów terapeutycznych (tj. aminosalicylany/kortykosteroidy doodbytnicze), z innych względów niż wymagania przy badaniu endoskopowym, w ciągu 14 dni przed badaniami przesiewowymi lub w okresie przesiewowym.
- Uczestnicy, u których występują którekolwiek z poniższych:
  - Stwierdzona w wywiadzie perforacja przewodu pokarmowego (inna niż z powodu zapalenia wyrostka robaczkowego lub urazu mechanicznego), zapalenie uchyłków lub istotnie zwiększone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego według oceny badacza, w tym skręt i/lub wgłobienie (kurczenie się jelit) w wywiadzie;
  - Rozpoznanie ChLC lub niesklasyfikowanego NZJ lub radiologiczne zapalenie jelita grubego lub niedokrwienne zapalenie jelita grubego w wywiadzie;
  - Obecnie znane powikłania WZJG, takie jak: piorunujące zapalenie jelita grubego i/lub toksyczne rozszerzenie okrężnicy, ostre ciężkie WZJG, wcześniejsza kolektomia (całkowita lub częściowa) lub jakiegokolwiek inne objawy, które mogą wymagać operacji podczas udziału w badaniu;
  - Aktualne rozpoznanie zespołu krótkiego jelita;
  - Stwierdzony lub podejrzewany pierwotny niedobór odporności;
  - Stomia lub worek krętniczo-odbytniczy;
  - Obecna lub stwierdzana w wywiadzie dysplazja przewodu pokarmowego lub obecność dysplazji, innej niż całkowicie usunięte zmiany dysplastyczne o niskim stopniu nasilenia, w jakiegokolwiek biopsji wykonanej podczas przesiewowego badania endoskopowego.
- Uczestnicy z czynnymi, przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami
- Uczestnicy z zakażeniem *Clostridium difficile* lub innymi patogenami jelitowymi podczas badań przesiewowych.
- Obecne ciężkie, postępujące lub niekontrolowane zaburzenia czynności nerek, wątroby, zaburzenia hematologiczne, hormonalne lub ich objawy
- Obecna lub stwierdzona w wywiadzie choroba limfoproliferacyjna, w tym chłoniak lub objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące możliwość wystąpienia choroby limfoproliferacyjnej, takie jak limfadenopatia i/lub splenomegalia

#### **Leczenie w ramach badania i czas trwania leczenia:**

##### Uczestnicy zrandomizowani do grupy otrzymującej ryzankizumab w punkcie wyjściowym:

Dawka indukcyjna ryzankizumabu wynosząca 1200 mg zostanie podana dożylnie (i.v.) w punkcie wyjściowym oraz w Tygodniach 4 i 8. W Tygodniu 12, w zależności od statusu remisji klinicznej według mMS, uczestnicy będą otrzymywać dawkę podtrzymującą ryzankizumabu wynoszącą 180 mg (remisja kliniczna: Tak) lub 360 mg (remisja kliniczna: Nie) podskórnie (s.c.) co 8 tygodni, z ostatnią dawką ryzankizumabu podaną podskórnie w Tygodniu 44.

Kontrolna wizyta/rozmowa telefoniczna po 140 dniach od przyjęcia ostatniej dawki ryzankizumabu w ramach badania nie będzie wymagana w przypadku żadnego uczestnika, który rozpocznie przyjmowanie ryzankizumabu dostępnego w sprzedaży po przyjęciu ostatniej dawki leczenia w ramach badania.

##### **Opcjonalne przedłużenie badania głównego (PTE):**

Uczestnicy zrandomizowani do grupy otrzymującej ryzankizumab w punkcie wyjściowym w krajach, w których nie jest dostępny komercyjny ryzankizumab lub lokalny mechanizm dostępu, będą mogli uczestniczyć w opcjonalnym PTE przez okres do 144 tygodni po zakończeniu badania – Podstawowego Okresu Leczenia (Tydzień 48).

Uczestnicy zrandomizowani do grupy otrzymującej wedolizumab w punkcie wyjściowym:

Wedolizumab w dawce 300 mg dożylnie będzie podawany w punkcie wyjściowym, w Tygodniach 2 i 6 oraz co 8 tygodni, z podaniem ostatniej dawki wedolizumabu dożylnie w Tygodniu 46.

Wymagana będzie kontrolna wizyta/rozmowa telefoniczna po 140 dniach od przyjęcia ostatniej dawki wedolizumabu w ramach badania, niezależnie od zastosowania kolejnego leczenia przez badacza.

**Data streszczenia protokołu:**

18 czerwca 2025 r.