

Prüfplansynopse

Titel des Prüfplans:

Eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-IIIb-Studie zu Risankizumab im Vergleich zu Vedolizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die nicht mit zielgerichteten Therapien vorbehandelt wurden

Hintergrund und Begründung:

Colitis ulcerosa (CU) ist eine chronische, rezidivierende und unheilbare entzündliche Erkrankung des Dickdarms. Es wird angenommen, dass sie bei genetisch anfälligen Personen durch eine unregulierte und übermäßige lokale Immunantwort auf Umweltauslöser verursacht wird. Trotz signifikanter Fortschritte bei der Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU und trotz des Nutzens verfügbarer zielgerichteter Therapien (ZT) ist die Wirksamkeit aktueller Behandlungen nicht ausreichend, um die Bedürfnisse aller Patienten zu erfüllen, wobei manche Patienten mit der Erstbehandlung keine klinische und/oder endoskopische Remission erreichen oder das Ansprechen oder die Remission im Laufe der Zeit verlieren. Daher sind neue Therapiemöglichkeiten erforderlich, um die Ergebnisse von Patienten mit CU weiterhin zu verbessern. Darüber hinaus wirft die steigende Anzahl an Behandlungen der entzündlichen Darmerkrankung (CED) jetzt die Frage nach strategischen Behandlungsabläufen auf, damit so dem richtigen Patienten das richtige Medikament zum richtigen Zeitpunkt verschrieben werden kann.

Risankizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (mAk) der sich gegen Interleukin(IL)-23p19 richtenden Ig(Immunglobulin)G1-Subklasse. Der mAk wurde entwickelt, um die Fcγ-Rezeptor- und Komplementbindung und potenzielle Ladungsheterogenität zu reduzieren, und bindet mit hoher Affinität an humanes IL-23. Risankizumab (Skyrizi®) ist derzeit in mehreren Ländern zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer CU und mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn (MC) zugelassen. Vedolizumab (Entyvio®) ist ein sich gegen das α4β7-Heterodimer richtender monoklonaler Antikörper und wurde in mehreren Ländern zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver CU sowie von mittelschwerem bis schwerem aktiven MC zugelassen.

Diese Studie wird durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab und Vedolizumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU zu vergleichen, die nicht mit ZT vorbehandelt wurden. Durch die steigende Anzahl an CU-Therapien erhalten Fachpersonen aus dem Gesundheitswesen durch eine Head-to-Head-Studie mit überhaupt nicht mit ZT vorbehandelten Patienten empirische Daten, die hilfreich für ihre Behandlungsstrategien zur Optimierung der Langzeitergebnisse von Patienten mit CU sind. Patienten, die überhaupt nicht mit zur Behandlung von CU zugelassenen ZT vorbehandelt wurden, stellen eine homogene Patientenpopulation für den Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei etablierten Behandlungsoptionen für CU-Patienten im Rahmen einer Studie im Head-to-Head-Design dar.

Zielsetzungen und Endpunkte:

Mit dieser Studie sollen die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab und Vedolizumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten, die nicht mit ZT vorbehandelt wurden und mittelschwere bis schwere CU haben, über einen Zeitraum von 48 Wochen verglichen werden.

Primärer Endpunkt:

Der primäre Endpunkt ist das Erreichen einer endoskopischen Verbesserung in Woche 48, definiert als ein zentral ausgelesener Endoskopie-Subscore von 0 oder 1 (Score von 1 wurde modifiziert, um Verletzlichkeit auszuschließen): Überlegenheit von Risankizumab gegenüber Vedolizumab.

Sekundärer Endpunkt:

Erreichen einer klinischen Remission gemäß modifiziertem Mayo-Score (mMS) in Woche 48, definiert als SFS ≤ 1 und nicht größer als der Ausgangswert, RBS = 0 und ein zentral ausgelesener Endoskopie-Subscore von 0 oder 1 (Score von 1 wurde modifiziert, um Verletzlichkeit auszuschließen): zuerst Test auf Nichtunterlegenheit von Risankizumab gegenüber Vedolizumab, gefolgt von einem Überlegenheitstest

Prüfärzte:

multizentrisch

Prüfzentren:

Es sind ungefähr 285 Prüfzentren in ungefähr 30 Ländern weltweit vorgesehen.

Studienpopulation und Anzahl der aufzunehmenden Patienten:

ungefähr 530 erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU, die nicht mit ZT vorbehandelt wurden

Prüfplan:

multizentrische, randomisierte, offene Phase-IIIb-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab und Vedolizumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die nicht mit ZT vorbehandelt wurden

Ein Teil der Prüfzentren wird an einer Darmsonographie-Substudie teilnehmen.

Wichtigste Auswahlkriterien:*Einschluss:*

- Erwachsene im Alter von 18 bis ≤ 80 Jahren
- Bestätigte CU-Diagnose, die mindestens 3 Monate vor Baseline gestellt wurde. Es muss eine Dokumentation der Biopsieergebnisse vorliegen, die mit der vom Prüfarzt beurteilten CU-Diagnose in Einklang steht.
- aktive CU mit einem mMS von 5–9 Punkten und einem endoskopischen Subscore von 2–3 (bestätigt durch zentrale Überprüfung)
- Nachweis einer Unverträglichkeit gegenüber oder eines unzureichenden Ansprechens auf eine oder mehrere der folgenden Arzneimittelkategorien: Aminosalicylate, orale lokal wirkende Steroide, systemische Steroide (Prednison oder Äquivalent) und Immunmodulatoren
 - Für den Nachweis einer Unverträglichkeit ist keine Mindestdosis oder Mindestanwendungsdauer erforderlich.
 - Ein unzureichendes Ansprechen wird wie folgt definiert:
 - orale Aminosalicylate (z. B. Mesalamin, Sulfasalazin, Olsalazin, Balsalazid):
 - Symptome einer nach Ansicht des Prüfarztes anhaltenden aktiven Erkrankung während einer mindestens 4 Wochen andauernden aktuellen oder vorherigen Behandlung mit 2,4 g Mesalamin/Tag (2 g/Tag bei kontrollierter Freisetzung), 4 g Sulfasalazin/Tag, 1 g Olsalazin/Tag oder 6,75 g Balsalazid/Tag

- orale lokal wirkende Steroide (z. B. Budesonid, Beclometason):
 - Symptome einer nach Ansicht des Prüfarztes anhaltenden aktiven Erkrankung während oder nach einer mindestens 4 Wochen andauernden Behandlung mit 9 mg Budesonid/Tag oder 5 mg Beclometason/Tag
ODER
 - Unfähigkeit, orales Budesonid ohne Rezidiv der aktiven Erkrankung auf ≤ 6 mg/Tag auszuschleichen
- i.v. oder orale systemische Steroide (Prednison oder Äquivalent):
 - Symptome einer nach Ansicht des Prüfarztes anhaltenden aktiven Erkrankung während oder nach Ausschleichen mindestens eines Behandlungsschemas, das eine Dosis umfasst, die ≥ 40 mg Prednison/Tag (3 Wochen bei Einnahme und 1 Woche bei intravenöser Gabe) entspricht
ODER
 - Unfähigkeit, orale systemische Steroide ohne ein Rezidiv der aktuellen Erkrankung auf eine Dosis auszuschleichen, die ≤ 10 mg Prednison/Tag entspricht
- Immunmodulatoren:
 - Symptome einer nach Ansicht des Prüfarztes anhaltenden aktiven Erkrankung während einer mindestens 90 Tage andauernden aktuellen oder vorherigen Behandlung mit einem oder mehreren der folgenden Medikamente:
 - Azathioprin: $\geq 2,0$ mg/kg/Tag, gerundet auf die nächste verfügbare Darreichungsform als ganze oder halbe Tablette (≥ 1 mg/kg/Tag für Patienten in Japan, Korea, Taiwan, Singapur und China) (oder dokumentierter 6-TGN-Spiegel von ≥ 230 pmol/ 8×10^8 Ery)
 - 6-Mercaptopurin: ≥ 1 mg/kg/Tag, gerundet auf die nächste verfügbare Darreichungsform als ganze oder halbe Tablette ($\geq 0,6$ mg/kg/Tag für Patienten in Japan, Korea, Taiwan, Singapur und China) (oder 6-TGN-Spiegel von ≥ 230 pmol/ 8×10^8 Ery)
 - Methotrexat (MTX): ≥ 15 mg/Woche, subkutan (s.c.) oder intramuskulär (i.m.)
 - *Hinweis:* Die Anwendung von oralem MTX ist während der Studie zulässig, jedoch ist die vorherige oder aktuelle Anwendung von oralem MTX nicht ausreichend für die Aufnahme in die Studie.
 - Tacrolimus: (für Japan, Taiwan und andere Länder in Asien mit lokalen Behandlungsrichtlinien, die Tacrolimus beinhalten) dokumentierter Talspiegel von 5–10 ng/ml

Ausschluss:

- Erhalt jeglicher ZT zur Behandlung von CU, unter anderem: Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Natalizumab, Certolizumab, Golimumab, Ozanimod, Ustekinumab, Etrolizumab, Vedolizumab, Tofacitinib, Filgotinib, Etrasimod, Guselkumab, Mirikizumab, Upadacitinib oder Risankizumab
- Erhalt von i.v./intramuskulären Corticosteroiden innerhalb von 14 Tagen vor dem Screening oder während des Screeningabschnitts
- Erhalt eines nicht für die Endoskopie erforderlichen Einlaufs/Zäpfchens (d. h. rektale Aminosalicylate/Corticosteroide) zur therapeutischen Anwendung innerhalb von 14 Tagen vor dem Screening oder während des Screeningabschnitts

- Patienten mit einem oder mehreren der folgenden Merkmale:
 - anamnestisch bekannte gastrointestinale Perforation (die nicht infolge einer Appendizitis oder mechanischen Verletzung auftrat), Divertikulitis oder signifikant erhöhtes Risiko für eine gastrointestinale (GI) Perforation nach Ermessen des Prüfarztes, einschließlich eines anamnestisch bekannten Volvulus und/oder einer anamnestisch bekannten Intussuszeption (Einstülpung des Darms)
 - Diagnose von MC oder CED-unklassifiziert oder anamnestisch bekannte Strahlen- oder ischämische Colitis
 - bekannte aktuelle Komplikationen der CU, wie: fulminante Colitis und/oder toxisches Megacolon, akute schwere CU, vorausgegangene (gesamte oder subtotale) Colectomie oder jegliche andere Manifestation, die während der Studienteilnahme einen operativen Eingriff erforderlich macht
 - aktuelle Kurzdarmsyndrom-Diagnose
 - bekannter oder vermuteter primärer Immundefekt
 - Stoma oder ileoanaler Pouch
 - aktuelle oder anamnestisch bekannte Dysplasie des Gastrointestinaltrakts oder Vorliegen einer Dysplasie, ausgenommen vollständig resezierter niedriggradiger dysplastischer Läsionen, bei einer während der Screening-Endoskopie durchgeführten Biopsie
- Patienten mit aktiven, chronischen oder rezidivierenden Infektionen
- Patienten mit einer Infektion mit *Clostridioides difficile* oder einem anderen intestinalen Pathogen während des Screenings
- aktuelle schwere, progressive oder unkontrollierte Nieren-, Leber-, hämatologische oder endokrine Erkrankung oder Symptome dieser Erkrankungen
- aktuelle oder anamnestisch bekannte lymphoproliferative Erkrankung, einschließlich Lymphom, oder auf eine mögliche lymphoproliferative Erkrankung, wie Lymphadenopathie und/oder Splenomegalie, hindeutende Symptome

Studienbehandlung und Behandlungsdauer:

Patienten, denen bei Baseline randomisiert Risankizumab zugewiesen wurde:

Bei Baseline sowie in Woche 4 und 8 wird eine Induktionsdosis von 1.200 mg intravenösem (i.v.) Risankizumab verabreicht. In Woche 12 erhalten die Patienten je nach klinischem Remissionsstatus gemäß mMS alle 8 Wochen eine Erhaltungsdosis von 180 mg (klinische Remission: ja) oder 360 mg (klinische Remission: nein) subkutanem (s.c.) Risankizumab; die letzte Dosis s.c. Risankizumab wird dabei in Woche 44 verabreicht.

Für Patienten, die nach der letzten Dosis der Studienbehandlung die Behandlung mit kommerziell erhältlichem Risankizumab beginnen, ist ein Nachbeobachtungsbesuch/eine telefonische Nachbeobachtung 140 Tage nach der letzten im Rahmen der Studie verabreichten Dosis der Risankizumab-Studienbehandlung nicht erforderlich.

Optionale Verlängerung der Primärstudie:

Patienten, denen bei Baseline randomisiert Risankizumab zugewiesen wurde und die sich in Ländern befinden, in denen Risankizumab nicht kommerziell erhältlich ist oder in denen es keine lokalen Zugangsmechanismen gibt, können für bis zu 144 Wochen nach Abschluss der primären Behandlungsphase (Woche 48) an einer optionalen Verlängerung der Primärstudie teilnehmen.

Patienten, denen bei Baseline randomisiert Vedolizumab zugewiesen wurde:

Bei Baseline sowie in Woche 2 und 6 und darauf alle 8 Wochen wird 300 mg i.v. Vedolizumab verabreicht; die letzte Dosis i.v. Vedolizumab wird in Woche 46 verabreicht.

Ein Nachbeobachtungsbesuch/eine telefonische Nachbeobachtung 140 Tage nach der letzten im Rahmen der Studie verabreichten letzten Dosis der Vedolizumab-Studienbehandlung ist ungeachtet der Anwendung anschließender Behandlungen durch den Prüfarzt erforderlich.

Datum der Prüfplansynopse:

18. Juni 2025