

Sinossi del protocollo

Titolo del protocollo:

Studio di fase 3b, multicentrico, randomizzato, in aperto su risankizumab rispetto a vedolizumab per il trattamento di soggetti adulti con colite ulcerosa da moderata a grave naïve alle terapie mirate

Background e razionale:

La colite ulcerosa (CU) è una malattia infiammatoria cronica, recidivante e incurabile dell'intestino crasso. Si ritiene che sia causata da una risposta immunitaria locale non regolata ed eccessiva ai fattori ambientali scatenanti in individui geneticamente sensibili. Nonostante i progressi significativi nel trattamento di pazienti con CU da moderata a grave e i benefici correlati alle terapie mirate (TaT) disponibili, l'efficacia degli attuali trattamenti non è adeguata a soddisfare le esigenze di tutti/e i/le pazienti: la maggior parte dei/delle pazienti non raggiunge la remissione clinica e/o endoscopica con il trattamento iniziale o perde la risposta o la remissione nel tempo. Pertanto, sono necessarie nuove opzioni terapeutiche per continuare a migliorare gli esiti di pazienti con CU. Inoltre, il crescente numero di trattamenti per la malattia infiammatoria intestinale (IBD) ora solleva la questione delle sequenze terapeutiche strategiche per aiutare a prescrivere il farmaco giusto al paziente giusto e al momento giusto.

Risankizumab è un anticorpo monoclonale (mAb) umanizzato della sottoclasse di immunoglobuline (Ig)G1 diretto contro l'interleuchina (IL) 23p19. L'mAb è stato ingegnerizzato per ridurre il legame con il recettore Fcγ e il complemento e la potenziale eterogeneità di carica e si lega con elevata affinità all'IL-23 umana. Risankizumab (Skyrizi®) è attualmente approvato in diversi Paesi per il trattamento di soggetti adulti con CU e malattia di Crohn (MC) da moderata a grave. Vedolizumab (Entyvio®) è un anticorpo monoclonale diretto contro l'eterodimero α4β7, approvato in diversi Paesi per la CU e la MC da moderatamente a gravemente attive.

Questo studio viene condotto per confrontare l'efficacia e la sicurezza di risankizumab rispetto a vedolizumab per il trattamento di soggetti adulti con CU da moderata a grave naïve alle TaT. Con un numero crescente di terapie per la CU, uno studio di confronto condotto sul 100% di pazienti naïve alle TaT fornirà agli operatori sanitari (HCP) dati empirici per facilitare le loro strategie di trattamento al fine di ottimizzare gli esiti a lungo termine in pazienti con CU. I/Le pazienti naïve al 100% alle TaT approvate per la CU rappresentano una popolazione di pazienti omogenea per confrontare l'efficacia e la sicurezza di due opzioni di trattamento stabilite per i/le pazienti con CU nell'ambito di un disegno dello studio di confronto.

Obiettivi ed endpoint:

L'obiettivo di questo studio è confrontare l'efficacia e la sicurezza di risankizumab rispetto a vedolizumab nell'arco di 48 settimane per il trattamento di soggetti adulti con CU da moderata a grave naïve alle TaT.

Endpoint primario:

L'endpoint primario è il raggiungimento del miglioramento endoscopico alla Settimana 48, definito come un sottopunteggio endoscopico letto a livello centrale pari a 0 o 1 (punteggio di 1 modificato per escludere la friabilità): superiorità di risankizumab rispetto a vedolizumab.

Endpoint secondario:

Il raggiungimento della remissione clinica secondo il punteggio Mayo modificato (mMS) alla Settimana 48, definito come punteggio della frequenza delle evacuazioni (SFS) ≤1 e non superiore al basale, punteggio di sanguinamento rettale (RBS) = 0 e un sottopunteggio endoscopico letto a livello centrale pari a 0 o 1 (punteggio di 1 modificato per

escludere la friabilità): dapprima un test di non inferiorità di risankizumab rispetto a vedolizumab seguito da un test di superiorità.

Sperimentatori:

Multicentrico

Centri di studio:

Vi saranno circa 285 centri in circa 30 Paesi in tutto il mondo.

Popolazione dello studio e numero di soggetti da arruolare:

Circa 530 soggetti adulti con CU da moderata a grave naïve alle TaT.

Piano sperimentale:

Studio in aperto di fase 3b, multicentrico, randomizzato per confrontare l'efficacia e la sicurezza di risankizumab rispetto a vedolizumab per il trattamento di soggetti adulti con CU da moderata a grave naïve alle TaT.

Un sottogruppo di centri parteciperà a un sottostudio di ecografia intestinale addominale.

Principali criteri di eleggibilità:*Inclusione:*

- Soggetti adulti di età compresa tra 18 e 80 anni.
- Diagnosi confermata di CU da almeno 3 mesi prima del basale. Deve essere disponibile una documentazione dei risultati della biopsia coerente con la diagnosi di CU secondo la valutazione dello sperimentatore.
- CU attiva con un punteggio mMS di 5-9 punti e un sottopunteggio endoscopico di 2-3 (confermato dalla revisione centrale).
- Intolleranza dimostrata o risposta inadeguata a una o più delle seguenti categorie di farmaci: aminosalicilati, steroidi orali ad azione locale, steroidi sistemici (prednisone o equivalente), immunomodulatori.
 - La dimostrazione di intolleranza non richiede una dose o una durata minima di utilizzo.
 - La risposta inadeguata è definita come indicato di seguito:
 - aminosalicilati per via orale (per es., mesalazina, sulfasalazina, olsalazina, balsalazide):
 - segni e sintomi di malattia persistentemente attiva, a giudizio dello sperimentatore, durante un ciclo attuale o precedente di almeno 4 settimane di trattamento con 2,4 g/die di mesalazina (2 g/die se a rilascio controllato), 4 g/die di sulfasalazina, 1 g/die di olsalazina o 6,75 g/die di balsalazide;
 - steroidi ad azione locale per via orale (per es., budesonide, beclometasone):
 - segni e sintomi di malattia persistentemente attiva, a giudizio dello sperimentatore, durante o dopo un ciclo di almeno 4 settimane di trattamento con 9 mg/die di budesonide o 5 mg/die di beclometasone,
 - OPPURE

- incapacità di ridurre gradualmente la dose orale di budesonide a ≤ 6 mg/die senza malattia attiva ricorrente;
- steroidi sistemici per via endovenosa (EV) od orale (prednisone o equivalente):
 - Segni e sintomi di malattia persistentemente attiva, a giudizio dello sperimentatore, durante o dopo la riduzione graduale della dose di almeno un regime costituito da una dose equivalente a prednisone ≥ 40 mg/die per via orale per 3 settimane o per via endovenosa per 1 settimana;
OPPURE
 - incapacità di ridurre gradualmente la dose di steroidi sistemici per via orale a una dose equivalente a prednisone ≤ 10 mg/die senza malattia attiva ricorrente;
- immunomodulatori:
 - segni e sintomi di malattia persistentemente attiva, a giudizio dello sperimentatore, durante un ciclo attuale o precedente di almeno 90 giorni di trattamento con uno o più dei seguenti:
 - azatioprina: $\geq 2,0$ mg/kg/die arrotondata alla formulazione in compresse o mezze compresse più vicina disponibile (≥ 1 mg/kg/die per i soggetti in Giappone, Corea, Taiwan, Singapore o Cina) (o un livello documentato di 6-TGN ≥ 230 pmol/ 8×10^8 di globuli rossi [RBC]);
 - 6-mercaptopurina: ≥ 1 mg/kg/die arrotondata alla formulazione in compresse o mezze compresse più vicina disponibile ($\geq 0,6$ mg/kg/die per i soggetti in Giappone, Corea, Taiwan, Singapore o Cina) (o un livello di 6-TGN ≥ 230 pmol/ 8×10^8 RBC);
 - metotrexato (MTX): ≥ 15 mg/settimana per via sottocutanea (SC) o intramuscolare (IM);
 - *Nota:* l'uso di MTX per via orale è consentito durante lo studio, tuttavia l'uso precedente o attuale di MTX per via orale non è sufficiente per l'inclusione nello studio
 - tacrolimus: (per Giappone, Taiwan e altri Paesi asiatici con linee guida di trattamento locali che includono tacrolimus) livello di valle documentato pari a 5-10 ng/ml.

Esclusione:

- Il soggetto ha ricevuto qualsiasi TaT per la CU, tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: infliximab, etanercept, adalimumab, natalizumab, certolizumab, golimumab, ozanimod, ustekinumab, etrolizumab, vedolizumab, tofacitinib, filgotinib, etrasimod, guselkumab, mirikizumab, upadacitinib o risankizumab.
- Il soggetto ha ricevuto corticosteroidi EV/intramuscolari nei 14 giorni precedenti lo screening o durante il periodo di screening.
- Il soggetto ha ricevuto clisteri o supposta terapeutica (ovvero, aminosalicilati/corticosteroidi per via rettale), diversi da quelli richiesti per l'endoscopia, nei 14 giorni precedenti lo screening o durante il periodo di screening.
- Soggetti che presentano una qualsiasi delle seguenti condizioni:
 - anamnesi di perforazione gastrointestinale (non dovuta a appendicite o lesione meccanica), diverticolite o aumento significativo del rischio di perforazione gastrointestinale (GI) secondo il giudizio dello sperimentatore, tra cui anamnesi di volvolo e/o intussuscezione (scivolamento di una parte dell'intestino nel segmento adiacente);
 - Diagnosi di MC o IBD non classificata o anamnesi di colite da radiazioni o colite ischemica;

- Complicanze attualmente note della CU come: colite fulminante e/o megacolon tossico, CU acuta grave, precedente colectomia (totale o subtotale) o qualsiasi altra manifestazione che potrebbe richiedere un intervento chirurgico durante lo studio;
- Attuale diagnosi di sindrome dell'intestino corto;
- Immunodeficienza primaria nota o sospetta;
- Sacca per stomia o ileo-anale;
- Anamnesi o presenza attuale di displasia del tratto GI o presenza di displasia diversa da lesioni displastiche di basso grado completamente rimosse, in qualsiasi biopsia eseguita durante l'endoscopia di screening.
- Soggetti con infezioni attive, croniche o ricorrenti.
- Soggetti con infezione da *Clostridium difficile* o altri patogeni intestinali durante lo screening.
- Attuale malattia renale, epatica, ematologica, endocrina grave, progressiva o incontrollata, o sintomi correlati.
- Anamnesi o presenza attuale di malattia linfoproliferativa, tra cui linfoma, o segni e sintomi che suggeriscono una possibile malattia linfoproliferativa, come linfadenopatia e/o splenomegalia.

Trattamento dello studio e durata:

Soggetti randomizzati a risankizumab al basale:

Al basale e alle Settimane 4 e 8 sarà somministrata una dose di induzione di risankizumab da 1200 mg per via endovenosa (EV). Alla Settimana 12, a seconda dello stato di remissione clinica secondo il mMS, i soggetti riceveranno una dose di mantenimento di risankizumab di 180 mg (remissione clinica: Sì) o 360 mg (remissione clinica: No) per via sottocutanea (SC) ogni 8 settimane con l'ultima dose di risankizumab SC alla Settimana 44.

La visita/telefonata di follow-up a 140 giorni dopo l'ultima dose del trattamento dello studio con risankizumab durante la sperimentazione non sarà necessaria per alcun soggetto che inizi ad assumere risankizumab disponibile in commercio dopo l'ultima dose del trattamento dello studio.

Estensione facoltativa della sperimentazione primaria (PTE):

I soggetti randomizzati a risankizumab al basale nei Paesi in cui non è disponibile risankizumab in commercio né un accesso locale potranno partecipare a una PTE facoltativa per un massimo di 144 settimane dopo il completamento del periodo di trattamento primario (settimana 48) dello studio.

Soggetti randomizzati a vedolizumab al basale:

Al basale, alle Settimane 2 e 6 e ogni 8 settimane sarà somministrato vedolizumab 300 mg EV con l'ultima dose di vedolizumab EV alla Settimana 46.

Sarà necessaria una visita/telefonata di follow-up a 140 giorni dopo l'ultima dose di trattamento dello studio con vedolizumab durante la sperimentazione, indipendentemente dall'uso successivo del trattamento da parte dello sperimentatore.

Data della sinossi del protocollo:

18 giugno 2025