

שם המחקר:

מחקר שלב 2, רב-מרכזי, בקבוצות מקבילות, מבוקר-פלצבו, כפול-סמיות, אקראי, להערכת היעילות והבטיחות של תרופת מחקר במטופלים עם דלקת כיבית פעילה של המעי הגס (Ulcerative Colitis) בדרגה בינונית עד חמורה

## רציונל המחקר:

דלקת כיבית של המעי הגס (Ulcerative Colitis, UC) מאופיינת על ידי דלקת ממושטת ברירית המוגבלת למעי הגס, המערבת את החלחולת בכ-95% מהמקרים, ועשויה להתפשט פרוקסימלית בדפוס סימטרי, היקפי ורציף וכך לערב חלקים מהמעי הגס או את כולו. התסמינים של UC יכולים להשתנות בהתאם למיקום ולחומרה של הדלקת, אך בין התסמינים הנפוצים ביותר של המחלה ניתן למנות שלשול, עוויתות בבטן ודימום מפי הטבעת. התסמין הקליני המאפיין הוא שלשול דמי, לעתים קרובות בליווי תסמינים בולטים של דחיפות רקטלית וטחירה (tenesmus).

במחלות אוטואימוניות, מערכת החיסון שלך תוקפת את רקמותיה שלה בשל סיבה לא ידועה כלשהי. קבוצה של תאי דם לבנים, שנקראים לימפוציטים, ממלאת תפקיד מהותי בתגובה החיסונית הזו. תרופת המחקר היא תרופה שניטלת דרך הפה (כמוסה), השייכת לקבוצת תרופות שנקראת אגוניסטים לקולטן S1P, והיא עובדת על ידי הקטנת מספר הלימפוציטים בדם וכך שהיא מקטינה את הדלקת במעיים של מטופלים עם דלקת כיבית פעילה של המעי הגס בדרגה בינונית עד חמורה.

אותו המנגנון יכול להיות יעיל בטיפול במגוון מחלות דלקתיות ואוטואימוניות שונות. מטרת ניסוי זה, היא לבדוק את הבטיחות והיעילות של תרופת המחקר כאמצעי להפחתת הדלקת במערכת העיכול ולהביא לתגובה קלינית או הפוגה אצל מטופלים עם דלקת כיבית פעילה של המעי הגס בדרגה בינונית עד חמורה.

## קריטריונים להכללה:

כל מטופל צריך לענות על קריטריוני ההכללה הבאים כדי להירשם למחקר:

1. גבר או אשה בגילאים 18 עד 80 שנה, כולל

2. מסוגל לתת הסכמה מדעת חתומה

3. מוכן ומסוגל להיענות לדרישות המחקר

4. מצב בריאותו נחשב יציב לדעתו של החוקר, כפי שנקבע על ידי:

• בדיקה גופנית לפני המחקר ללא ממצאים חריגים בעלי משמעות קלינית שאינם קשורים לדלקת כיבית של המעי הגס

• מדדים חיוניים (VS) בעת המיון: דופק  $\leq 55$  פעימות לדקה, לחץ דם סיסטולי (SBP)  $\geq 90$ , ולחץ דם דיאסטולי (DBP)  $\geq 55$

• בדיקות תפקודי כבד (ALT/AST, בילירובין ואלקלין פוספטאז)  $>$  פי 2 מהגבול העליון התקין [ULN]

• כל שאר תוצאות בדיקות המעבדה שלפני המחקר נמצאות בטווח התקין, או אם הן חורגות מהטווח התקין, והחוקר סבור שאין להן משמעות קלינית

• אלקטרוקרדיוגרמה 12-חיבורים (ECG) שמראה שאין כל ממצאים חריגים משמעותיים מבחינה קלינית (לאישור אנא עיין בקריטריון אי-הכללה מס' 23)

• בצילום רנטגן חזה לא נראית כל עדות למחלת ריאות פעילה (ניתן להשתמש בצילום חזה שצולם במהלך 12 החודשים שלפני ביקור המיון)

• הערכה אופתלמולוגית (על ידי אופתלמולוג – רופא עיניים), ללא כל עדות לבצקת מקולרית, שבמידת האפשר נתמכת על ידי OCT (בהתאם ליכולות מרכז המחקר)

5. אבחנה של דלקת כיבית של המעי הגס, שנקבעה לפחות 6 חודשים לפני המיון על סמך ממצאים קליניים ואנדוסקופיים, ואוששה על ידי דו"ח היסטו פתולוגיה.

6. דלקת כיבית פעילה של המעי הגס בדרגה בינונית עד חמורה, המוגדרת כציון של 4 עד 9 נקודות בממד 3-הרכיבים של מאיו קליניק, הכולל תת-ציון אנדוסקופי  $\leq 2$  וציון לדימום רקטלי  $\leq 1$  (בשימוש ב-3 מתוך 4 המרכיבים של ציון מאיו קליניק השלם [ממצאים אנדוסקופיים, דימום רקטלי, ותדירות היציאות]). ערכים אלה יתקבלו מרשומות ביומן המטופל לגבי הדימום הרקטלי ותדירות היציאות במהלך 10 הימים שלפני הרנדומיזציה ותוצאות סיגמואידוסקופיה גמישה שיקבעו תחת סמיות על ידי מפענח במעבדה מרכזית במהלך 7 הימים שקדמו לרנדומיזציה.

7. עדות לפעילות של דלקת כיבית במעי הגס בבדיקה אנדוסקופית (כלומר, UC המתפשטת  $\leq 15$  ס"מ בסמוך לחלחולת).

8. מטופלים עם היסטוריה של דלקת כיבית נרחבת של המעי הגס או דלקת מפושטת המערבת את המעי הגס כולו (pancolitis) במשך  $< 8$  שנים או דלת כיבית של הצד השמאלי של המעי הגס במשך  $< 12$  שנים, צריכים לספק עדויות מתועדות לכך שהתבצעה בדיקת קולונוסקופיה להשגחה במהלך 12 החודשים שקדמו לביקור המיון (אם אין, המטופל צריך לעבור קולונוסקופיה במקום בדיקת סיגמואידוסקופיה גמישה במהלך תקופת המיון).

9. עדות מוכחת, במהלך 5 השנים שחלפו, לתגובה בלתי מספקת, או אבדן תגובה, או

אי-סבילות לאחד מהחומרים הבאים לפחות:

• 5-ASAs-5 aminosalicylates פומיים (למשל mesalamines)

• קורטיקוסטרואידים

- סימנים ותסמינים של מחלה פעילה מתמשכת למרות היסטוריה של תקופה אחת לפחות של טיפול במשטר השראה 4-שבועי שכלל מינון השקול ל-30 מ"ג פרדניזון ליום, או
- 2 ניסיונות שנכשלו להפחתת קורטיקוסטרואידים למינון הנמוך ממינון השקול ל-10 מ"ג פרדניזון ליום, או
- היסטוריה של אי-סבילות לקורטיקוסטרואידים (כולל, אך לא מוגבל לתסמונת קושינג, אוסטאופניה / אוסטיאופורוזיס, היפרגליקמיה, נדודי שינה וזיהום)

• תרופות לדיכוי המערכת החיסונית

- סימנים ותסמינים למחלה פעילה מתמשכת למרות היסטוריה של תקופה אחת לפחות של משטר טיפול בן 8 שבועות באזאתיופריין פומי ( $\leq 1.5$  מ"ג/ק"ג) או 6-mercaptopurine מ"ג/ק"ג ( $\leq 0.75$  מ"ג/ק"ג) או
- היסטוריה של אי-סבילות לפחות לאחת מהתרופות הבאות לדיכוי המערכת החיסונית (כולל, אך לא מוגבל לבחילות/ הקאות, כאבי בטן, דלקת לבלב, תוצאות חריגות בבדיקות תפקודי כבד, לימפופניה, מוטציה גנטית TPMT, זיהום)

• אנטגוניסטים ל-TNF $\alpha$

- סימנים ותסמינים למחלה פעילה מתמשכת למרות היסטוריה של השלמת משטר טיפול השראה עם לפחות אחד מהבאים: infliximab, adalimumab או golimumab במינונים על פי התיוג המקובל כיום ו/או הטיפול המקובל במוסד או
- הישנות התסמינים במהלך טיפול התחזוקה ב-infliximab, adalimumab או golimumab לאחר תועלת קלינית קודמת (הפסקת התרופה למרות תועלת קלינית לא נחשבת) או
- היסטוריה של אי-סבילות ל-infliximab, adalimumab או golimumab (כולל, אך לא מוגבל לתגובה לעירוי או לזריקה, דה-מיאלינציה, אי ספיקת לב, זיהום)

• אנטגוניסטים לאינטגרין

- הישנות התסמינים במהלך טיפול התחזוקה ב-vedolizumab לאחר תועלת קלינית קודמת (הפסקת התרופה למרות תועלת קלינית תגרום להתאמה) או
- היסטוריה של אי-סבילות ל-vedolizumab (כולל אך לא מוגבל לתגובה הקשורה לעירוי)

**10. יכול לקבל מינון טיפולי של התרופות הבאות:**

- א. תרכובת ASA-5 פומיות בתנאי שהמינון נשאר יציב במהלך השבועיים שקדמו לרנדומיזציה
- ב. טיפול בקורטיקוסטרואיד פומי (פרדניזון במינון יציב  $\geq 20$  מ"ג ליום, budesonide במינון יציב של  $\geq 9$  מ"ג ליום, או סטרואיד שקול) בתנאי שהמינון נשאר יציב במהלך 4 השבועות שקדמו ל בדיקת האנדוסקופיה של הסינון אם הטיפול בקורטיקוסטרואידים התחיל באותו זמן.
- ג. Azathioprine או mercaptopurine-6 בתנאי שהמינון נשאר יציב במהלך 8 השבועות שקדמו למיון. (יש להפסיק תרופות אלו לדיכוי המערכת החיסונית בעת הרנדומיזציה.)
- ד. פרוביוטיקה (כגון Culturelle, Saccharomyces boulardii) בתנאי שהמינון נשאר יציב במהלך השבועיים שקדמו לרנדומיזציה
- ה. תרופות נגד שלשול (כגון loperamide, diphenoxylate עם atropine) לשליטה על שלשול כרוני

**11. למחקר יתאימו מטופלות אשר:**

א. אינן בהיריון, כפי שהוכח על ידי תוצאה שלילית בבדיקת (human chorionic gonadotropin hCG) בנסיוב הדם בעת המיון, ובדיקת שתן לגילוי היריון ביום 1.

ב. אינן מניקות

ג. מתנזרות מקיום יחסי מין, עברו הליך עיקור ניתוחי, לאחר המנופאוזא או מסכימות להמשיך להשתמש באמצעי מקובל למניעת היריון במהלך המחקר, ולמשך 30 ימים לפחות לאחר נטילת המנה האחרונה של תרופת המחקר. אמצעים מקובלים למניעת היריון הם:

- אמצעי מניעה הורמונליים (על המטופלות ליטול בקביעות את אמצעי המניעה ההורמונלי במשך 3 חודשים [90 יום] לפחות לפני המיון);

- שיטת החסימה הכפולה (קונדום או כובעון אוטם [דיאפרגמה או כובעון צווארי] עם חומר קוטל זרע);

- התקן תוך-רחמי;

- עיקור בהליך ניתוחי שהתקיים 6 חודשים לפחות לפני המיון, הכולל קשירת חצוצרות בניתוח לפרוסקופי, כריתת רחם ו/או כריתת שחלות דו-צדדית; ו/או להיות לאחר המנופאוזא (המוגדרת כלפחות שנתיים ללא וסת). אמצעי מניעה כמו גלולת הבוקר שאחרי (שניטלת אחרי קיום יחסי מין לא מוגנים) אינם נחשבים לאמצעים מקובלים למניעת היריון למחקר זה.

**12. למחקר יתאימו מטופלים אשר:**

- עברו עיקור בהליך ניתוחי (כלומר כריתת צינוריות הזרע), לפחות 3 חודשים (90 יום) לפני

המיון, או

- מסכימים להשתמש בקונדום עם חומר קוטל זרע כאשר הם פעילים מינית עם בת זוג שאינה משמשת באמצעי מקובל למניעת היריון במהלך המחקר ובמשך 30 יום לאחר נטילת המנה האחרונה של תרופת המחקר.

13. מטופלים ומטופלות שמתאימים למחקר יצטרכו להסכים שלא להשתתף בתהליך התעברות (כלומר ניסיונות פעילים להיכנס להיריון או להכניס את בת הזוג להיריון, תרומת זרע, הפריית מבחנה) למשך 30 יום לאחר נטילת המנה האחרונה של תרופת המחקר.

### קריטריוני אי-הכללה

מטופלים הממלאים אחד מקריטריוני האי-הכללה הבאים לא יוכלו להירשם למחקר:

1. עדות למורסה בבטן או הרחבה חמורה של המעי הגס (toxic megacolon) בביקור המיון הראשון

2. כריתה נרחבת של המעי הגס בעבר (כריתה תת-שלמה או שלמה של המעי הגס)

3. אילאוסטומיה, קולוסטומיה, או הצירות סימפטומטית קבועה ידועה של המעי הגס

4. במהלך 30 הימים שלפני הרנדומיזציה, קבלת אחת מהתרופות הבאות לטיפול במחלה הבסיסית:

א. טיפולים לא-ביולוגיים (כגון cyclosporine, tacrolimus, tofacitinib, thalidomide) מלבד התרופות המצוינות במפורש בסעיף 6.12.1

ב. טיפול ניסיוני לא-ביולוגי

ג. טיפול לא-ביולוגי מאושר במסגרת פרוטוקול ניסיוני

5. במהלך 60 הימים שלפני הרנדומיזציה, קבלת אחת מהתרופות הבאות:

א. infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab, vedolizumab

ב. כל חומר ביולוגי אחר, ניסיוני או מאושר

6. כל חשיפה קודמת ל-natalizumab, efalizumab או rituximab

7. טיפול קודם עם יותר מ-3 תרופות ביולוגיות

8. שימוש בטיפול מקומי (רקטלי) עם ASA-5 או חוקנים/נרות המכילים קורטיקוסטרואידים במהלך שבועיים לפני מתן המנה הראשונה של תרופת המחקר
9. עדות לטיפול בזיהום C. difficile במהלך 60 הימים שלפני הרנדומיזציה או פתוגן אחר במעיים במהלך 30 הימים שלפני הרנדומיזציה
10. זקוק כעת, או צפוי שיזדקק להתערבות כירורגית ל-UC במהלך המחקר
11. עדות קיימת לפוליפים אדנומטיים במעי הגס שלא הוסרו
12. עדות קיימת לדיספלזיה של רירית המעי הגס
13. אבחנה של מחלת קרוהן או דלקת מסוג לא ברור במעי הגס
14. זיהום בנגיף ההפטיטיס B או C
15. שחפת פעילה או חביונית, ללא קשר להיסטוריית הטיפול, על פי הראיות הבאות:
- א. היסטוריה של שחפת (שלא טופלה באופן משביע רצון)
- ב. תוצאה חיובית בבדיקת שחפת (TB) במהלך חודש אחד לפני הרנדומיזציה, שמוגדרת באופן הבא:
- i. תוצאה חיובית בבדיקת QuantiFERON® או ב-2 בדיקות QuantiFERON רציפות עם תוצאות בלתי ברורות, או
- ii. בדיקת עור לטוברקולין עם תגובה  $\leq 10$  מ"מ (  $\leq 5$  מ"מ אצל מטופלים המקבלים תרופה השקולה למינון  $< 15$  מ"ג פרדניזון ליום).
- ג. צילום חזה במהלך 12 החודשים שלפני הרנדומיזציה שעל פיו לא ניתן לשלול שחפת ריאות פעילה או חביונית
16. כל היסטוריה ידועה של כשל חיסוני מולד או נרכש (כגון כשל חיסוני שכיח משתנה, זיהום בנגיף הכשל החיסוני הנרכש [HIV] [על סמך בדיקות ELISA ו-Western blot], השתלת איברים)
17. זיהום משמעותי מבחינה קלינית מחוץ למעי (כגון דלקת ריאות, דלקת זיהומית של הכליה ואגן הכליה) במהלך 30 הימים שלפני הרנדומיזציה
18. השתתפות קודמת בכל מחקר עם APD334
19. היסטוריה של כל בעיה רפואית משמעותית מבחינה קלינית אשר על פי דעתו של החוקר, פוסלת מהשתתפות במחקר
20. היסטוריה קרובה (במהלך 6 החודשים מביקור המיון) של מחלת לב או מחלת כלי דם במוח,

- ACS, MI, תעוקת חזה בלתי יציבה, TIA, CVA בעת המיון
21. כל הליך כירורגי הדורש הרדמה כללית במהלך 30 הימים שלפני הרנדומיזציה, או תכניות לעבור ניתוח רציני במהלך תקופת המחקר
22. היסטוריה של בצקת רשתית מקולרית
23. היסטוריה או סימנים ותסמינים של דלקת נגיפית רב-מוקדית של המוח (PML על פי הערכה המבוססת על PML Checklist (נספח 1)
24. היסטוריה של הפרעות בקצב הלב, מחלות במערכת המוליכות (כולל ליקוי בתפקוד קשרית ה-AV, חסימת לב בדרגה 2 או 3 ותסמונת הסינוס החולה), או שימוש בתרופות נגד הפרעות קצב מסוג I<sub>a</sub> ו-III, או QTc בסיסי  $\leq 500$  מילישניות
25. FEV1 או  $FVC > 80\%$  מהערכים הצפויים (כלומר חריג)
26. זיהום המצריך אשפוז או טיפול אנטי-מיקרוביאלי תוך-וריד, או זיהום אופורטוניסטי במהלך 4 השבועות שלפני המיון
27. היסטוריה של יותר מאירוע אחד של שלבket חוגרת (הרפס זוסטר) או כל אירוע של שלבket חוגרת מפושטת
28. ללא תיעוד של מצב נוגדני ה-IgG לזירוס הוריצלה זוסטר (VZV) או השלמת חיסון נגד VZV במהלך 30 הימים שלפני הרנדומיזציה
29. קבלת חיסון חי במהלך 4 השבועות שלפני המיון
30. היסטוריה של הפרעה לימפופרוליפרטיבית, לימפומה, לוקמיה, הפרעה מיילופרוליפרטיבית, או מיאלומה נפוצה
31. היסטוריה של ממאירות מלבד מקרים של סרטן עור של תאי הבסיס שטופל בצורה נאותה
32. קבלת כל טיפול ניסיוני, תרופות אסורות כפי שמוגדר בפרוטוקול, או כל טיפול מאושר אחר במסגרת פרוטוקול ניסיוני במהלך 30 הימים שלפני המיון
33. היסטוריה של תגובות אלרגיות או אנפילקטיות חמורות שהצריכו טיפול רפואי
34. התמכרות לאלכוהול או שימוש לא חוקי בסמים בהווה או בעבר הקרוב (בשנה שלפני הרנדומיזציה)
35. היסטוריה של לויקופניה או לימפופניה משמעותית מבחינה קלינית בעת המיון
36. בעיות פסיכיאטריות פעילות, אשר, על פי דעתו של החוקר, עשויות לפגוע בהיענות להליכי המחקר

37. שימוש במעכבי CYP2C9 בינוניים עד חזקים

38. היסטוריה של אי-ספיקת כליות חמורה

39. היסטוריה של אי-ספיקת כבד חמורה

40. חסר יכולת להגיע לכל ביקורי המחקר או להיענות להליכי המחקר.

41. היסטוריה של חוסר תגובה ראשונית למשטר טיפול בוודוליזומאב (vedolizumab) לפי העלון לצרכן הנוכחי ו/או הטיפול המקובל במוסד הרפואי. קריטריון זה לאי הכללה אינו חל על מטופלים הרגישים לטיפול בוודוליזומאב או המפסיקים להגיב לתרופה באופן משני.

### **משך הטיפול לכל משתתף:**

הביקורים במרפאה יתקיימו במהלך שבעה עד עשרה ביקורים במהלך תקופה בת 16 עד 18 שבועות. תקופה זו תכלול ארבעה שבועות (או עד 35 יום) לכל היותר של תקופת סינון (התאמה), 12 שבועות של טיפול ושבעים של תקופת מעקב. ייתכן שיתקיימו ביקורים נוספים בהתאם לשיקול דעתו של החוקר.

### **משך הניסוי הרפואי ותוכנית המעקב הקליני:**

זהו מחקר קליני בשלב 2, להוכחת היתכנות ולקביעת מינון, כולל ביקורת פלצבו, שיבדוק 2 מינונים של תרופת המחקר או פלצבו בקרב עד 240 מטופלים בעולם

מטופלים בגירים מתאימים בגילאי 18 - 80 שנה, שמחלתם פעילה עם או בלי טיפול נלווה, יוקצו באקראי למחקר כפול סמיות, מבוקר פלצבו, ויקבלו מינון אחד מתוך שני מינונים של תרופת המחקר או פלצבו תואם במשך 12 שבועות.

עם תום המחקר, תהיה **לכל המטופלים** (שהגיבו ושלא הגיבו לטיפול) אפשרות להירשם למחקר המשך עם תרופת המחקר לאחר השלמת כל הליכי המחקר ובתנאי שהם ממלאים את כל קריטריוני ההכללה למחקר המשך.

לצורך קבלת פרטים נוספים והשתתפות ניתן ליצור קשר אל המרכזים הרפואיים הבאים:

"רבין" פתח תקווה – ורדית שי 9377242-03 או במייל: [varditsh@clalit.org.il](mailto:varditsh@clalit.org.il)

"שערי צדק" ירושלים – חווה קניאל 6666916-02 או במייל [chavak@szmc.org.il](mailto:chavak@szmc.org.il)

"סורוקה" באר שבע – קרן מויאל 6403382-04 או במייל [kerenmo@clalit.org.il](mailto:kerenmo@clalit.org.il)

"וולפסון" חולון – אורית שבח 5028482-03 או במייל [oritsh@wmc.gov.il](mailto:oritsh@wmc.gov.il)



"רמבם" חיפה – דלי כץ 7771777 – 04 או במייל [dl\\_katz@rambam.health.gov.il](mailto:dl_katz@rambam.health.gov.il)