

## 2.0 SOUHRN KLINICKÉHO HODNOCENÍ

<b>Jméno zadavatele:</b> Takeda Development Center Americas, Inc.	<b>Sloučenina:</b> Intravenózní vedolizumab	
<b>Název protokolu:</b> Otevřené jednoramenné klinické hodnocení fáze 3 hodnotící účinnost, bezpečnost, snášenlivost, farmakokinetiku a imunogenicitu nitrožilně podávaného vedolizumabu při léčbě pediatrických pacientů s aktivní chronickou pouchitidou	<b>Číslo IND:</b> Nelze použít	<b>Číslo EU CT:</b> 2023-504773-20
<b>Číslo klinického hodnocení:</b> Vedolizumab-3041	<b>Fáze:</b> 3	
<p><b>Plán klinického hodnocení:</b> Jedná se o otevřené jednoramenné klinické hodnocení fáze 3, jehož cílem je vyhodnotit účinnost, bezpečnost, snášenlivost, farmakokinetiku (FK) a imunogenicitu nitrožilně podávaného (i.v.) vedolizumabu navíc k léčbě antibiotiky, jakožto léčby aktivní chronické pouchitidy u pediatrických pacientů ve věku od 2 do 17 let včetně a vážících <math>\geq 10</math> kg v době vstupního vyšetření a první dávky vedolizumabu i.v., kteří měli nedostatečnou odpověď nebo přestali odpovídat na léčbu antibiotiky nebo léčbu antibiotiky netolerují.</p> <p>Pacienti mají mít anamnézu proktokolektomie a ileo-pouch-anální anastomózu (ileal pouch-anal anastomosis, IPAA) dokončenou alespoň 1 rok před vstupní návštěvou s aktivní chronickou pouchitidou, definovanou podle skóre modifikovaného indexu aktivity pouchitidy (Modified Pouchitis Disease Activity Index, mPDAI) <math>\geq 5</math> hodnoceného pomocí 3denního průměru klinických příznaků hlášených pacientem před vstupní endoskopií (tj. videopouchoskopii s biopsií) nebo přípravou střev na endoskopii. Klinické dílčí skóre bude založeno na 3denním průměru příznaků shromážděných během 5denního období bezprostředně před vstupní endoskopií nebo přípravou střev na endoskopii.</p> <p>Klinické hodnocení bude zahrnovat vstupní vyhledávací období trvající maximálně 35 dní, během kterého bude hodnocena způsobilost pacientů pro zařazení do klinického hodnocení spolu s anamnézou pacientů, výchozími skóre příznaků pouchitidy, základními životními funkcemi, hematologickým vyšetřením a klinickými biochemickými parametry. Videopouchoskopie s biopsií bude provedena ve vstupním vyhledávacím období do 30 dnů od podpisu informovaného souhlasu/pediatrického souhlasu. Je možné předložit centrálním hodnotitelům k posouzení anamnestickou pouchoskopii (se zaznamenaným videem a výsledky biopsie) provedenou nejdéle 2 týdny před podpisem informovaného souhlasu. Pokud centrální hodnotitelé zjistí, že je dostatečná, bude jako výchozí hodnocení použita anamnestická videopouchoskopie. Videopouchoskopie s biopsií by neměla být prováděna během posledního týdne časového rozmezí pro vstupní vyhledávací období.</p> <p>Způsobilí pacienti zahájí 6týdenní indukční období, během kterého dostanou vedolizumab i.v. 1. den (D1), 2. týden (T2) a 6. týden (T6). Pacienti budou také od D1 do T2 dostávat antibiotickou léčbu ciprofloxacinem, metronidazolem nebo jinými antibiotiky (pokud na ně nemají intoleranci nebo nejsou kontraindikované). Vedolizumab i.v. bude nadále podáván každých 8 týdnů (Q8W) poté ve 14. týdnu (T14) a 22. týdnu (T22), přičemž poslední dávka bude podána ve 30. týdnu (T30). Pokud při návštěvě v T14 nebude pozorován žádný důkaz terapeutického přínosu, mělo by být zváženo ukončení léčby. U pacientů, kteří během klinického hodnocení "Vedolizumab-3041" předčasně ukončí léčbu vedolizumabem i.v. nebo nebudou způsobilí pokračovat v léčbě vedolizumabem i.v. v otevřeném prodlouženém klinickém hodnocení (open-label extension, OLE), bude 18 týdnů po poslední dávce hodnoceného přípravku provedena osobní návštěva kvůli bezpečnosti.</p> <p>Dávka vedolizumabu i.v. podávaná během indukční a udržovací fáze klinického hodnocení bude založena na hmotnosti pacienta následovně:</p>		

DŮVĚRNÉ

Indukční fáze		Udržovací fáze	
Hmotnostní skupina (v D1)	Dávka	Hmotnostní skupina (v T14)	Počáteční dávka
Pacienti $\geq 30$ kg	300 mg i.v. (D1, T2, T6)	Pacienti $\geq 30$ kg	300 mg i.v. (T14, T22, T30)
Pacienti $>15$ až $<30$ kg	200 mg i.v. (D1, T2, T6)	Pacienti $>15$ až $<30$ kg	200 mg i.v. (T14, T22, T30)
Pacienti 10 až 15 kg	150 mg i.v. (D1, T2, T6)	Pacienti 10 až 15 kg	150 mg i.v. (T14, T22, T30)

Během udržovacího období budou podle potřeby při zhoršení onemocnění povoleny antibiotické kúry po dobu až 14 dnů. Zda je nárůst příznaků definován jako zhoršení onemocnění, je na uvážení hlavního zkoušejícího (PI) na základě jeho hodnocení pacienta při neplánované návštěvě. Kromě toho bude zhoršení onemocnění považováno za nežádoucí příhodu (AE) a musí být zdokumentováno jako pouchitida. Pokud bude zdokumentováno zhoršení onemocnění, může být podle uvážení hlavního zkoušejícího (PI) zahájena léčba antibiotiky v délce až 14 dnů.

Během udržovacího období bude počínaje T14 podle potřeby povoleno postupné snižování vedolizumabu i.v. z důvodu nesnášenlivosti, nežádoucích účinků, snížení hmotnostní kategorie a/nebo podle uvážení hlavního zkoušejícího.

Hmotnostní skupina	Udržovací dávka	Postupné snižování
Pacienti $\geq 30$ kg	300 mg i.v. (T14, T22, T30)	150 mg i.v.
Pacienti $>15$ až $<30$ kg	200 mg i.v. (T14, T22, T30)	100 mg i.v.
Pacienti 10 až 15 kg	150 mg i.v. (T14, T22, T30)	100 mg i.v.

Pokud během klinického hodnocení klesne hmotnost pacienta na  $<10$  kg a bude to potvrzeno při 2 po sobě jdoucích návštěvách (plánovaných nebo neplánovaných) s odstupem nejméně 7 dnů, bude léčba ukončena.

Maximální doba léčby pacientů bude od D1 do T30 (poslední dávka v T30) s návštěvou v klinickém hodnocení a závěrečnou pouchoskopii s biopsií ve 34. týdnu (T34). Pacienti, kteří v týdnu T34 odpovědí na léčbu (tj. dojde ke snížení skóre mPDAI  $\geq 2$  body oproti výchozímu stavu), mohou být způsobilí pro zařazení přímo do prodlouženého otevřeného klinického hodnocení (OLE), aniž by se museli dostavit na návštěvu následného sledování bezpečnosti v tomto klinickém hodnocení.

U pacientů, kteří se rozhodnou nepokračovat v klinickém hodnocení OLE, a u pacientů, kteří ukončí léčbu vedolizumabem i.v. před T30, bude 18 týdnů po poslední dávce hodnoceného přípravku provedena osobní návštěva kvůli bezpečnosti. Pacienti, kteří v T14 nedosáhnou klinické odpovědi (mPDAI) (tj. snížení skóre mPDAI  $\geq 2$  body oproti výchozímu stavu), mohou účast v klinickém hodnocení ukončit, absolvovat návštěvu na konci léčby a postoupit k hodnocení v rámci následného sledování bezpečnosti (safety follow-up, SFU) 18 týdnů po poslední dávce hodnoceného přípravku.

#### **Hlavní cíl:**

Hlavním cílem tohoto klinického hodnocení je zhodnotit účinnost vedolizumabu i.v. u pediatrických pacientů s aktivní chronickou pouchitidou z hlediska podílu pacientů, kteří v T14 dosáhnou klinické remise (mPDAI).

#### **Sekundární cíle:**

Sekundárními cíli tohoto klinického hodnocení je zhodnotit účinnost vedolizumabu i.v. u pediatrických účastníků s aktivní chronickou pouchitidou prostřednictvím:

- Podílu pacientů, kteří v T34 dosáhli klinické remise (mPDAI).
- Podílu pacientů, kteří dosáhli remise podle indexu aktivity pouchitidy (PDAI), hodnoceného samostatně v T14 a T34.
- Podílu pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi (mPDAI) hodnocené samostatně v T14 a T34.
- Změny celkového skóre mPDAI v T14 a T34 oproti výchozímu stavu.

- Změny celkového skóre PDAI a klinických příznaků PDAI, endoskopických a histologických dílčích skóre v T14 a T34 oproti výchozímu stavu.
- Změny kvality života související se zdravím odpovídajícím věku měřené pomocí EQ-5D-Y Proxy verze 1.1 v T14 a W34 oproti výchozímu stavu.

**Cíle týkající se imunogenicity a farmakokinetické cíle:**

- Vyhodnotit imunogenicitu vedolizumabu i.v. u pediatrických pacientů s aktivní chronickou pouchitidou léčených vedolizumabem i.v.
- Charakterizace farmakokinetického profilu vedolizumabu i.v. u pediatrických pacientů s aktivní chronickou pouchitidou.

**Výzkumné cíle:**

Výzkumným cílem tohoto klinického hodnocení je vyhodnotit:

- Podíl pacientů, kteří během 4 týdnů před T34 dosáhnou remise mPDAI bez kortikosteroidů.
- Podíl pacientů, kteří během 4 týdnů před T34 dosáhnou remise PDAI bez kortikosteroidů.
- Podíl pacientů, kteří dosáhnou přetrvávající remise (mPDAI a PDAI) v T14 a T34.
- Změna frekvence stolice v T14 a T34 oproti výchozímu stavu.
- Endoskopická odpověď a remise na základě jednoduchého endoskopického skóre pro Crohnovu chorobu (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SES-CD) v T14 a T34.
- Změna v počtu vředů ve vaku, podílu povrchu ve vaku, který je zvrhovatělý, a skóre SES-CD ve vaku v T14 a T34 oproti výchozímu stavu.
- Změna v Robartsově histopatologickém indexu (RHI) v T14 a T34 oproti výchozímu stavu.
- Změna fekálního kalprotektinu a C-reaktivního proteinu (CRP) v T14 a T34 oproti výchozímu stavu.
- Účinek léčby vedolizumabem i.v. na vzorce růstu a pubertálního vývoje u pediatrických pacientů s pouchitidou během účasti v klinickém hodnocení.

**Bezpečnostní cíl**

Bezpečnostním cílem tohoto klinického hodnocení je posoudit bezpečnost a snášenlivost vedolizumabu i.v. u pediatrických pacientů s aktivní chronickou pouchitidou.

**Populace pacientů klinického hodnocení:** Pacienti ve věku od 2 do 17 let včetně a s hmotností  $\geq 10$  kg v době vstupního vyhledávacího období a první dávky, kteří mají aktivní chronickou pouchitidu se skóre mPDAI  $\geq 5$  hodnoceným pomocí 3denního průměru klinických příznaků hlášených pacientem před vstupní pouchoskopií (nebo přípravou střeva na endoskopii). Způsobilí pacienti mají minimální endoskopické dílčí skóre mPDAI 2 (mimo svorky nebo linii švu) a došlo u nich buď k  $\geq 1$  předchozí epizodě pouchitidy během 1 roku před vstupní návštěvou, přičemž příznaky přetrvávají nejméně poslední 4 týdny, která byla léčena  $\geq 2$  týdny antibiotické nebo jiné léčby na předpis, nebo měli nedostatečnou odpověď na léčbu antibiotiky, nebo došlo ke ztrátě takové odpovědi, nebo antibiotickou léčbu nesnášejí (tj. vyžadují udržovací antibiotickou léčbu podávanou kontinuálně po dobu  $\geq 4$  týdnů bezprostředně před návštěvou s výchozí endoskopií nebo nejsou schopni dostávat léčbu antibiotiky kvůli nesnášenlivosti nebo jiné kontraindikaci, nebo v této léčbě pokračovat).

**Počet pacientů:**

Pro dosažení počtu nejméně 20 vyhodnotitelných pediatrických pacientů pro primární analýzu bude zařazeno přibližně 30 pacientů.

**Počet center:**

Přibližně až 20 center po celém světě.

**Úroveň (úrovně) dávkování:**

**Způsob podání:**

DŮVĚRNÉ

<p><b>Indukční dávka:</b> Vedolizumab i.v.: 300 mg (pacienti <math>\geq 30</math> kg v D1). Vedolizumab i.v.: 200 mg (pacienti <math>&gt;15</math> až <math>&lt;30</math> kg v D1). Vedolizumab i.v.: 150 mg (pacienti 10 až 15 kg v D1).</p> <p><b>Udržovací dávka:</b> Vedolizumab: i.v. 300 mg nebo 150 mg (pacienti <math>\geq 30</math> kg v T14). Vedolizumab: i.v. 200 mg nebo 100 mg (pacienti <math>&gt;15</math> až <math>&lt;30</math> kg v T14). Vedolizumab: i.v. 150 mg nebo 100 mg (pacienti 10 až 15 kg v T14).</p>	<p>i.v.</p>
<p><b>Doba trvání léčby:</b> Indukční dávky v den 1, T2 a T6. Udržovací dávky jednou za 8 týdnů počínaje T14 až do T30.</p>	<p><b>Doba hodnocení:</b> Maximální doba hodnocení od počátku vstupního vyhledávacího období po návštěvu následného sledování bezpečnosti v 18. týdnu je přibližně 57 týdnů. To zahrnuje:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vstupní vyhledávací období až 35 dnů (5 týdnů).</li><li>• 14týdenní období indukční léčby.</li><li>• 20týdenní období udržovací léčby (s poslední dávkou v klinickém hodnocení v T30).</li><li>• Návštěva následného sledování bezpečnosti v 18. týdnu po poslední dávce vedolizumabu i.v.</li></ul>
<p><b>Hlavní podmínky pro účast:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Pacient je v době vstupního vyhledávacího období a první dávky ve věku od 2 do 17 let včetně.</li><li>2. Pacient v době vstupního vyhledávacího období a první dávky váží <math>\geq 10</math> kg.</li><li>3. Pacient má anamnézu proktokolektomie a IPAA dokončenou nejméně 1 rok před vstupní návštěvou.</li><li>4. Pacient má aktivní chronickou pouchitidu, definovanou podle skóre mPDAI <math>\geq 5</math> hodnoceného pomocí 3denního průměru klinických příznaků hlášených pacientem před vstupní endoskopií (tj. videopouchoskopii s biopsií) nebo přípravou střeva pro endoskopii a minimálním endoskopickým dílčím skóre mPDAI 2 (mimo linii svorky nebo stehu) a buď:<ol style="list-style-type: none"><li>a) <math>\geq 1</math> předchozí epizodu pouchitidy během 1 roku před vstupní návštěvou, s příznaky trvajících nejméně 4 týdny, léčenými po dobu <math>&gt;2</math> týdnů antibiotiky nebo jinými léky na předpis.</li></ol>nebo<ol style="list-style-type: none"><li>b) měl nedostatečnou odpověď nebo došlo ke ztrátě odpovědi na antibiotickou léčbu nebo nesnášel antibiotickou léčbu (tj. vyžaduje udržovací antibiotickou léčbu užívanou po dobu <math>&gt;4</math> týdnů bezprostředně před návštěvou s výchozí endoskopií nebo není schopen dostávat antibiotickou léčbu z důvodu nesnášenlivosti nebo jiné kontraindikace nebo v této léčbě pokračovat).</li></ol></li></ol>	

**Hlavní podmínky pro vyloučení:**

1. Pacient byl v minulosti vystaven schváleným nebo hodnoceným antiintegrinům, mimo jiné včetně natalizumabu, efalizumabu, etrolizumabu nebo AMG 181, nebo antagonistům slizniční adhezni molekuly-1 (MAdCAM-1) nebo rituximabu jakožto léčbě pouchitidy.
2. Pacient má v anamnéze přecitlivělost nebo alergie na vedolizumab nebo kteroukoli jeho složku.
3. Pacient obdržel buď (1) hodnocenou biologickou látku (jinou než uvedenou v podmínce pro vyloučení č. 1) během 60 dnů nebo 5 poločasů před vstupním vyhledávacím obdobím (podle toho, která doba je delší); nebo (2) schválenou biologickou nebo biosimilární látku na zánětlivé onemocnění střev během 2 týdnů před první dávkou hodnoceného přípravku nebo kdykoli během vstupního vyhledávacího období. U pacientů, kteří dostávají jakoukoli biologickou látku na pouchitidu, která by byla v této indikaci považována za hodnocenou, zůstávají podmínky do 60 dnů nebo 5 poločasů před vstupním vyhledávacím obdobím (podle toho, která doba je delší).
4. Pacient má aktivní mozkové/meningeální onemocnění, známky/příznaky nebo anamnézu progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) nebo jakékoli jiné závažné neurologické poruchy včetně náhlé cévní mozkové příhody, roztroušené sklerózy, mozkového nádoru nebo neurodegenerativního onemocnění.
5. Pacient má příznaky, o kterých se předpokládá, že jsou převážně způsobeny syndromem dráždivého vaku.
6. Pacient má izolovanou cuffitidu.
7. Při vstupní endoskopii je u pacienta zjištěna dysplazie.
8. Pacient má mechanické komplikace vaku (tj. strikturu nebo píštěl vaku).
9. Pacient má odvodnou stomii.
10. Pacient v současné době vyžaduje nebo má během klinického hodnocení naplánovaný chirurgický zákrok.
11. Pacienti, kteří mají jiné závažné komorbidity, které budou omezovat jejich schopnost dokončit klinické hodnocení.

**Parametry a hodnocení:**

**Hlavní cílový parametr účinnosti:**

- Klinická (mPDAI) remise (definovaná jako skóre mPDAI <5 a snížení celkového skóre mPDAI o  $\geq 2$  body oproti výchozímu stavu) posouzená v T14.

**Vedlejší cílové parametry účinnosti:**

Mezi vedlejší cílové parametry účinnosti patří:

- Klinická (mPDAI) remise (definovaná jako skóre mPDAI <5 a snížení celkového skóre mPDAI o  $\geq 2$  body oproti výchozímu stavu) posouzená v T34.
- PD AI remise (definovaná jako skóre PDAI <7 a snížení skóre PD AI o  $\geq 3$  body oproti výchozímu stavu) v T14 a T34.
- Klinická (mPDAI) odpověď (definovaná jako snížení skóre mPDAI o  $\geq 2$  body oproti výchozímu stavu) v T14 a T34.
- Změny celkového skóre mPDAI v T14 a T34 oproti výchozímu stavu.
- Změna celkového skóre PDAI v T14 a T34 oproti výchozímu stavu.
- Změna dílčího skóre klinických příznaků PDAI v T14 a T34 oproti výchozímu stavu.
- Změna endoskopického dílčího skóre PDAI v T14 a T34 oproti výchozímu stavu.
- Změna histologického dílčího skóre PDAI v T14 a T34 oproti výchozímu stavu.
- Celková skóre a změny v EQ-5D-Y Proxy verze 1.1 v T14 a T34 oproti výchozímu stavu.

**Cílové parametry imunogenicity a farmakokinetické cílové parametry:**

- Pozitivní protilátky proti vedolizumabu (antivedolizumab antibodies, AVA) a pozitivní neutralizační titry AVA během klinického hodnocení.
- Sérové koncentrace vedolizumabu v průběhu času ze vzorků krve odebraných při každé návštěvě.

**Výzkumné cílové parametry účinnosti:**

Mezi výzkumné cílové parametry účinnosti patří:

- Remise mPDAI bez kortikosteroidů během 4 týdnů před T34 (definována jako remise mPDAI bez užívání

**DŮVĚRNÉ**

kortikosteroidů na pouchitidu).

- Remise PDAI bez kortikosteroidů během 4 týdnů před T34 (definována jako remise PDAI bez užívání kortikosteroidů na pouchitidu).
- Přetrvávající remise mPDAI (definovaná jako remise mPDAI v T14 i T34).
- Přetrvávající remise PDAI (definovaná jako remise PDAI v T14 i T34).
- Změna frekvence stolice v T14 a T34 oproti výchozímu stavu.
- Endoskopická remise (definovaná jako skóre SES-CD  $\geq 2$ ) v T14 a T34.
- Endoskopická odpověď (definovaná jako alespoň 50% snížení skóre SES-CD oproti výchozímu stavu) v T14 a T34.
- Změna v počtu vředů ve vaku, podílu povrchu ve vaku, který je zvrhovatělý, a skóre SES-CD ve vaku v T14 a T34 ve srovnání s výchozím stavem.
- Změna v RHI v T14 a T34 oproti výchozímu stavu.
- Změna fekálního kalprotektinu a CRP v T14 a T34 oproti výchozímu stavu.
- Změna Tannerova stadia ve 34. týdnu (3 domény samostatně) oproti výchozímu stavu.

**Bezpečnostní cílové parametry:** Bezpečnostní cílové parametry budou zahrnovat incidenci nežádoucích příhod (AE), závažných nežádoucích příhod (SAE) a nežádoucích příhod zvláštního významu (AESI) (včetně vyhodnocení oportunistických infekcí, jako je PML, poškození jater, zhoubných nádorů, reakcí souvisejících s infuzí, a přecitlivělost), spolu s výskytem nežádoucích reakcí v místě infuze, nepohodlí a bolesti, a klinicky významných změn nebo odchylek při lékařské prohlídce pacienta (včetně vyšetření šlachových reflexů u pacientů užívajících ciprofloxacin nebo metronidazol), základních životních funkcí a laboratorních výsledků.

#### Statistické posouzení:

##### Analýza účinnosti:

Statistická analýza bude popisná bez provedení formálního testování statistických hypotéz. Primární analyzovanou populací pro analýzy účinnosti a bezpečnosti bude úplná analyzovaná populace, skládající se ze všech zařazených pacientů, kteří dostali alespoň 1 dávku hodnoceného přípravku.

U cílových parametrů účinnosti typu odpovědi (tj. primárního cílového parametru klinické remise [mPDAI]) budou shrnuty míry remise / odpovědi v příslušných časových bodech hodnocení spolu s odpovídajícím 95% IS. Pacienti, kteří předčasně ukončili léčbu před hodnocením, nebo u nichž chybí údaje o sledovaném parametru v časovém bodě hodnocení, budou považováni za pacienty, kteří nereagují na léčbu (imputace žádné odpovědi).

Celkové skóre PDAI, celkové skóre mPDAI a dílčí skóre domény PDAI a jejich změna oproti výchozímu stavu budou shrnuty pomocí popisných statistik včetně 95% IS pro průměrnou změnu oproti výchozímu stavu. Bude shrnuta změna klinických příznaků hodnocených pomocí PDAI oproti výchozímu stavu.

Celková skóre a změny v EQ-5D-Y Proxy verze 1.1 oproti výchozímu stavu budou analyzovány v T14 a T34. Budou poskytnuty popisné souhrny hlášených hodnot/skóre a jejich změny oproti výchozímu stavu pro SES-CD, počty ulcerací, RHI, fekální kalprotektin a CRP.

##### Bezpečnostní analýza:

Analýza údajů o bezpečnosti bude zahrnovat souhrny počtu a procenta pacientů s AE, AESI, SAE, AE vedoucích k ukončení léčby, ke kterým došlo při první dávce hodnoceného přípravku nebo po ní, až do návštěvy SFU 18 týdnů po poslední dávce (nežádoucí účinky vznikající při léčbě). Změny v klinických laboratorních vyšetřeních, základních životních funkcích a hmotnosti oproti výchozímu stavu budou shrnuty popisně. Počet pacientů s výrazně odchýlenými hodnotami při laboratorních vyšetřeních a základních životních funkcích bude uveden v tabulce.

##### Analýza farmakokinetiky a imunogenicity

Pro sérové koncentrace vedolizumabu (včetně pozorované koncentrace na konci dávkovacího intervalu v T14 a T34) budou poskytnuty popisné souhrny podle dávkových a hmotnostních skupin. Bude shrnut počet pacientů s pozitivními AVA a pozitivními neutralizačními titry AVA v průběhu klinického hodnocení.

DŮVĚRNÉ

**Zdůvodnění velikosti vzorku:**

Bude zařazen dostatečný počet pediatrických pacientů (přibližně 30 pacientů), aby bylo dosaženo alespoň 20 hodnotitelných pediatrických pacientů s hodnocením primárního cílového parametru účinnosti v T14. Tento počet pacientů je vybrán na základě nízké prevalence pouchitidy v dětské populaci.

**Přínosy a rizika**

Navrhované klinické hodnocení (Vedolizumab-3041) je navrženo tak, aby vyhodnotilo účinnost, bezpečnost, snášenlivost, farmakokinetiku a imunogenicitu vedolizumabu i.v. v léčbě pediatrických pacientů s aktivní chronickou pouchitidou. Patogeneze pouchitidy je nejasná, ale předpokládá se, že je výsledkem odchylné imunitní odpovědi na změněné lumenální a/nebo slizniční bakterie u geneticky vnímavých hostitelů. V současné době nebyly celosvětově schváleny žádné léky pro léčbu nebo prevenci pouchitidy u dětských pacientů a existuje nedostatek možností léčby pro pacienty s pouchitidou refrakterní na antibiotika, což naznačuje, že je u této populace pacientů vysoce neuspokojená zdravotní potřeba.

Inhibice interakce  $\alpha 4\beta 7$  integrinu na paměťových T a B lymfocytech s MAdCAM-1 exprimovanými na vaskulárním endotelu ve střevě může být při léčbě chronických zánětlivých onemocnění gastrointestinálního traktu, jako je pouchitida, účinná.

Navrhovaný protokol bude zahrnovat bezpečnostní opatření podobná těm, která se provádějí v klinických programech vedolizumabu i.v. u ulcerózní kolitidy (UC) a Crohnovy choroby (CD), včetně dostatečných bezpečnostních opatření, hodnocení a kritérií pro ukončení léčby k zajištění bezpečnosti u jednotlivých pacientů v plánovaném klinickém hodnocení. Kromě toho vedolizumab i.v. prokázal v dokončeném klinickém hodnocení (Vedolizumab-4004) statisticky významný a klinicky relevantní důkaz účinnosti a je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní chronickou pouchitidou.

Celkově byl vedolizumab i.v. na základě dostupných klinických údajů a údajů po uvedení na trh dobře snášen a očekává se, že profil přínosů a rizik u pediatrických pacientů s pouchitidou bude pozitivní.