

Een multicenter-, gerandomiseerd, dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek met parallelle groepen van orale CP-690,550 als onderhoudsbehandeling bij patiënten met matige tot ernstige colitis ulcerosa

Gepubliceerd: 12-03-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Hoofddoel• Het aantonen van de werkzaamheid van tofacitinib als een onderhoudstherapie bij patiënten met CU. **Bijkomende doelstellingen**• Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van tofacitinib als onderhoudstherapie bij patiënten met CU...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39090

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

A3921096 (9002/008), OCTAVE Sustain

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Colitis Ulcerosa, inflammatoire darmziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colitis Ulcerosa, Onderhoudsbehandeling, tofacitinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Het percentage patiënten in remissie in week 52. Remissie wordt gedefinieerd als een Mayo-score 2 of lager zonder individuele subscore groter dan 1, en een subscore voor rectaal bloeden van 0.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijke secundaire eindpunten

- Het percentage patiënten met mucosale genezing in week 52. Mucosale genezing wordt gedefinieerd als een Mayo-endoscopische subscore van 0 of 1.
- Het percentage patiënten met duurzame steroïdevrije remissie onder de patiënten die bij aanvang van studie A3921096 in remissie waren. Duurzame steroïdevrije remissie wordt gedefinieerd als zijnde in remissie en steroïdevrij in zowel week 24 als week 52. Steroïdevrije remissie wordt gedefinieerd als zijnde in remissie (een totale Mayo-score van 2 punten of minder, met geen individuele subscore hoger dan 1 punt en een subscore voor rectale bloeding van 0) terwijl er geen behandeling met corticosteroïden nodig was voor minstens 4 weken voorafgaande aan het bezoek.

Veiligheidseindpunten

- Incidentie en ernst van bijwerkingen.
- Incidentie van ernstige infecties (zie paragraaf 7.2.8).
- Incidentie van het toevoegen van lipidenverlagende middelen.
- Incidentie en ernst van afwijkingen van laboratoriumresultaten, en veranderingen in klinische laboratoriumresultaten ten opzichte van baseline.
- Incidentie van afwijkingen in vitale functies en veranderingen in vitale functies ten opzichte van baseline.
- Incidentie van klinisch significante veranderingen in lichamelijk onderzoek ten opzichte van baseline.
- Incidentie van afwijkingen in het elektrocardiogram (ECG).
- Samenvatting van beoordeelde cardiovasculaire aandoeningen.
- Samenvatting van kwaadaardigheden die door de patholoog van het centraal laboratorium zijn herbevestigd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tofacitinib is een krachtige, selectieve remmer van de Janus-kinasefamilie (JAK) met een hoge mate van selectiviteit ten opzichte van andere kinases in het menselijk genoom. tofacitinib remt JAK1, JAK2, JAK3 en in mindere mate Tyk2, wanneer het in kinase assays wordt getest. In de cel, waar JAK kinases in paren signalen doorgeven, remt tofacitinib preferentieel het doorgeven van signalen door heterodimeren die JAK3 en/of JAK1 bevatten met een functionele selectiviteit boven die van het doorgeven van signalen door JAK2 homodimeren. De remming van JAK1 en JAK3 door tofacitinib blokkeert het doorgeven van signalen via de normale receptoren met gammaketens voor een aantal cytokines, waaronder IL-2, -4, -7, -9, -15 en -21. Deze cytokines zijn een integraal onderdeel van de activatie, proliferatie, en functie van lymfocyten, en remming van het doorgeven van hun signalen kan dus leiden tot modulatie van meerdere aspecten van de immuunrespons. Bovendien leidt het remmen van JAK1 tot een attenuatie van het doorgeven van signalen door andere pro-inflammatoire

cytokines, zoals IL-6 en IFN Gamma. Bij hogere blootstellingen kan remming van erythropoëetine, prolactine en andere hormonen voorkomen via remming van het doorgeven van signalen door de JAK2 homodimeer.

De brede effecten van remming van JAK1/3 op meerdere cytokine-signaalpaden levert de rationale voor het ontwikkelen van tofacitinib als een behandeling voor verschillende ziekten waarbij activatie/proliferatie van lymfocyten een pathogene rol spelen. tofacitinib wordt bestudeerd als een orale behandeling voor CU, de ziekte van Crohn, als een ziektemodificerend antireumatisch geneesmiddel (DMARD, diseasemodifying anti-rheumatic drug) voor de behandeling van RA, als behandeling voor plaque psoriasis en voor de preventie van nier-rejectie.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel

- Het aantonen van de werkzaamheid van tofacitinib als een onderhoudstherapie bij patiënten met CU.

Bijkomende doelstellingen

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van tofacitinib als onderhoudstherapie bij patiënten met CU.
- Het beoordelen van de werkzaamheid van tofacitinib onderhoudstherapie voor de verwezenlijking van mucosale genezing bij patiënten met CU.
- Het beoordelen van de farmacokinetische blootstelling aan tofacitinib gedurende onderhoudstherapie bij patiënten met CU.
- Het evalueren van het effect van tofacitinib onderhoudstherapie op de kwaliteit van leven bij patiënten met CU.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek met parallelgroep bij patiënten met colitis ulcerosa die de inductie-onderzoeken (A3921094 of A3921095) hebben voltooid en een klinische respons hebben bereikt. Klinische respons wordt gedefinieerd als een afname in de Mayo-score van minstens 3 punten en ten minste 30%, vergeleken met de baseline van het inductie-onderzoek met een bijbehorende afname in de subscore voor rectaal bloeden van minstens 1 punt of een absolute subscore voor rectaal bloeden van 0 of 1. Dit onderzoek bestaat uit een dubbelblinde behandelingsperiode van 53 weken met een laatste volledige evaluatie in week 52, gevolgd door een veiligheidsopvolging van 4 weken voor patiënten die niet aan het OLE-onderzoek (A3921139) deelnemen.

Er worden ongeveer 654 patiënten in het onderzoek ingeschreven. Of een patiënt in aanmerking komt voor het onderzoek zal worden beoordeeld op grond van de onderzoeksgegevens die bij het week 8 bezoek van onderzoek A3921094 of A3921095 worden verzameld. Dit bezoek wordt beschouwd als het baselinebezoek voor onderzoek A3921096 en als zodanig genoteerd. Patiënten die een klinische

respons bereiken na het voltooien van de inductietherapie van 8 weken in ofwel onderzoek A3921094 of A3921095 komen in aanmerking om willekeurig aan één van drie behandelingen te worden toegewezen: tofacitinib 10 mg b.i.d., 5 mg b.i.d., of de overeenkomstige placebo b.i.d. met een ratio van 1:1:1. Patiënten worden gestratificeerd volgens de toewijzing van de behandelingen in het inductie-onderzoek (A3921094 of A3921095) en de mate van de klinische respons (of remissie wordt bereikt of niet). Patiënten die bij het onderzoek worden ingeschreven krijgen gedurende 53 weken een dubbelblinde onderhoudsbehandeling. Het wordt van de patiënten vereist dat ze gedurende de onderzoeksperiode op stabiele doseringen van hun gelijktijdige geneesmiddelen voor CU blijven, met uitzondering van corticosteroïden. Het afbouwen van de steroïden zal beginnen vanaf week 0, wanneer de patiënt met het onderzoek begint. Voor patiënten die corticosteroïden krijgen wordt de dagelijkse dosis prednison of het equivalent verminderd met een snelheid van 5 mg per week totdat de dosis 20 mg/dag bereikt, dan met 2,5 tot 5,0 mg per week tot 10 mg/dag en dan met 2,5 mg per week tot de dosis van 0 mg is bereikt. Voor patiënten die budesonide krijgen dient de dagelijkse dosis budesonide elke drie weken te worden verminderd met 3 mg tot de dosis 0 mg bereikt.

Aan het eind van de dubbelblinde behandelingsperiode krijgen patiënten die het onderzoek hebben voltooid de gelegenheid om aan het open label onderzoek A3921139 te beginnen.

Patiënten die zich voortijdig terugtrekken vanwege het falen van de behandeling krijgen de gelegenheid om aan het open label-onderzoek A3921139 te beginnen. Falen van de behandeling wordt gedefinieerd als een toename in de Mayo-score van minstens 3 punten ten opzichte van de baseline uit het onderhoudsonderzoek, vergezeld gaand met een toename in de subscore voor rectaal bloeden van minstens 1 punt, en een toename van de endoscopische subscore van minstens 1 punt, leidend tot een absolute endoscopische subscore van minstens 2 na een minimumbehandeling van 8 weken in het onderzoek. Centraal beoordeelde endoscopische subscores zullen worden gebruikt om falen van de behandeling te bepalen.

Patiënten die niet aan het OLE-onderzoek deelnemen (bv. voortijdige terugtrekking uit het onderzoek maar niet te wijten aan het falen van de behandeling en patiënten die de dubbelblinde behandelingsperiode voltooien maar niet aan het open label-onderzoek deelnemen) zullen dit onderzoek afronden en vier weken na de laatste dosis met het onderzoeksgeneesmiddel een opvolgingsbezoek voor veiligheid afleggen. Deze patiënten krijgen na de behandeling de CU-HCRU-vragenlijsten om elke 4 weken in te vullen en maandelijks terug te zenden naar de kliniek tot een jaar na aanvang van het onderzoek (week 52).

Gedurende de dubbelblinde behandelingsperiode kunnen patiënten die een verlies vertonen van de respons op grond van de gedeeltelijke Mayo-score een ongeplande endoscopie ondergaan om het falen van de behandeling te beoordelen. Verdere ongeplande endoscopie is niet nodig tenzij dit naar de mening van de onderzoeker klinisch gerechtvaardigd is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gelijkmatig gerandomiseerd naar een van de drie behandelgroepen: • Tofacitinib 10 mg b.i.d. oraal. • Tofacitinib 5 mg b.i.d. oraal. • Placebo b.i.d. oraal.

Inschatting van belasting en risico

Op basis van het totaal aan tot dusver gegenereerde niet-klinische en klinische gegevens, omvatten de mogelijk belangrijke veiligheidsrisico's die waargenomen zijn bij het oraal gebruik van tofacitinib bij mensen infecties, neutropenie, anemie, toenames van serum creatinine, toenames van lipiden (toename van totaal, hoge-dichtheid lipoproteïne [HDL] en lage-dichtheid lipoproteïne [LDL] cholesterol), en toenames van transaminases. Andere veiligheidsrisico's die mogelijk aan het gebruik van tofacitinib verbonden zijn, omvatten een verhoogd risico op lymfoproliferatieve aandoeningen/ lymfoom (waargenomen risico binnen een populatie met niertransplantaties die behandeld werd met toegevoegde immunosuppressieve co-medicaties; mogelijk risico in andere populaties) of andere kankers en effecten op zwangerschap en foetus.

Volledige informatie met betrekking tot tofacitinib veiligheidsinformatie bij het oraal gebruik van tofacitinib kan worden gevonden in de huidige versie van de tofacitinib Investigator's Brochure.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

East 42nd Street 235
New York 10017
US

Wetenschappelijk

Pfizer

East 42nd Street 235
New York 10017
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patiënten die aan de inschrijvingscriteria van het onderzoek voldeden en een 9 weken durende beginbehandeling van onderzoek A3921094 of A3921095 hebben ondergaan.;
2. Patiënten met een klinische respons in onderzoek A3921094 of A3921095.
 - Klinische respons wordt gedefinieerd als een daling van de Mayo-score ten opzichte van de baseline van het beginonderzoek (A3921094 of A3921095) van ten minste 3 punten en ten minste 30%, gecombineerd met een daling van de subscore voor rectale bloedingen van ten minste 1 punt of een absolute subscore voor rectale bloedingen van 0 of 1. Om te bepalen om een patiënt in aanmerking komt, zal de klinische respons worden bepaald aan de hand van de central read (centraal uitgelezen) endoscopie die is uitgevoerd in week 8 van onderzoek A3921094 of A3921095 en de central-read-endoscopie die is uitgevoerd in week 0 van onderzoek A3921094 of A3921095.;
3. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten vóór inschrijving in het onderzoek een zwangerschapstest ondergaan, die negatief moet zijn.
 - Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten ermee instemmen dat zij een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken, zowel tijdens het gehele onderzoek als gedurende ten minste 4 weken na de laatste dosis van een toegewezen behandeling. Een patiënt kan zwanger worden als zij, naar het oordeel van de onderzoeker, biologisch in staat is kinderen te krijgen en seksueel actief is. ;
4. Patiënten die bereid en in staat zijn zich te houden aan de geplande bezoeken, het behandelingsschema, de laboratoriumtesten, ontlastingsdagboek en andere onderzoeksprocedures.;
5. Bewijs van (een) persoonlijk ondertekend(e) en gedateerd(e) formulier(en) voor geïnformeerde toestemming, waaruit blijkt dat de patiënt (of een juridisch acceptabele vertegenwoordiger) over alle relevante aspecten van het onderzoek is geïnformeerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten die bij onderzoek A3921094 of A3921095 het protocol in ernstige mate hebben overtreden (naar het oordeel van de sponsor).;2. Aanwezigheid van aspecifieke colitis, microscopische colitis, ischemische colitis, infectieuze colitis of klinische bevindingen die duiden op de ziekte van Crohn.;3. Patiënten die een UC-operatie hebben ondergaan of naar het oordeel van de onderzoeker tijdens de onderzoeksperiode waarschijnlijk een UC-operatie moeten ondergaan.;4. Patiënten die naar verwachting tijdens de onderzoeksperiode gelijktijdig verboden medicatie zullen krijgen, inclusief matige tot krachtige CYP3A-inductoren of -remmers, zoals gespecificeerd in het protocol (zie Appendix 2).;5. Patiënten die naar verwachting tijdens de onderzoeksperiode of tijdens de 6 weken na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel levende of verzwakte virusvaccins zullen krijgen.;6. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, of die van plan zijn tijdens de onderzoeksperiode zwanger te worden.;7. Baseline-ECG met 12 afleidingen waaruit klinisch relevante afwijkingen blijken die negatieve gevolgen kunnen hebben voor de veiligheid van de patiënt of de interpretatie van de onderzoeksresultaten (d.w.z. baseline QTcF >450 ms, complete LBBB, acuut myocardinfarct of van onbepaalde leeftijd, 2e 3e graads AV-blok of ernstige bradyaritmieën of tachyaritmieën (zie Appendix 4 van het protocol).;8. Patiënten die naar het oordeel van de onderzoeker of Pfizer niet zullen meewerken of zich niet aan de onderzoeksprocedures kunnen houden.;9. Patiënten die medewerkers van het onderzoekscentrum of familieleden van die medewerkers zijn of patiënten die Pfizer-werknemers zijn die direct betrokken zijn bij de uitvoering van het onderzoek.;10. Elke andere ernstige acute of chronische medische of psychiatrische aandoening of afwijkende laboratoriumwaarde waardoor het risico van deelname aan het onderzoek of toediening van het onderzoeksgeneesmiddel mogelijk groter is of die een belemmering kan vormen voor de interpretatie van de onderzoeksresultaten en waardoor, naar het oordeel van de onderzoeker, de patiënt geen geschikte kandidaat is voor dit onderzoek.;11. Patiënten die deelnemen aan of geïnteresseerd zijn in deelname aan andere onderzoeken tijdens onderzoek A3921096.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 15-08-2013
Aantal proefpersonen: 47
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Tofacitinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-03-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-10-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-11-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-02-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-03-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-01-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2011-004580-79-NL
ClinicalTrials.gov	NCTnumberunderapplication
CCMO	NL39327.018.12