

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van CP-690,550 als inductietherapie bij proefpersonen met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Crohn.

Gepubliceerd: 22-12-2011 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Het primaire doel van de studie is om de dosis-responsrelatie tofacitinib te evalueren met betrekking tot het induceren van een klinische remissie bij proefpersonen met matige tot ernstige ziekte van Crohn en om de effectieve doses te selecteren....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39768

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

A3921083 - Ziekte van Crohn (9002/0083)

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische ontstekingsziekte van de darm, Ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Farmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 2b, placebo-gecontroleerd, Tofacitinib, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De proportie van proefpersonen in klinische remissie in week 8, zoals gedefinieerd door een score voor de Crohn's disease activity index (CDAI) van minder dan 150 punten.

Secundaire uitkomstmaten

- De proporties van proefpersonen in klinische remissie (CDAI < 150) in week 2 en 4.
- De proportie van proefpersonen die een klinische respons ≥ 70 hebben bereikt in week 2, 4 en 8, zoals gedefinieerd door een afname van de CDAI-score van ten minste 70 punten ten opzichte van de uitgangswaarde.
- De proportie van proefpersonen die een klinische respons ≥ 100 hebben bereikt in week 2, 4 en 8, zoals gedefinieerd door een afname van de CDAI-score van ten minste 100 punten ten opzichte van de uitgangswaarde.
- De proportie van proefpersonen die ofwel een klinische respons ≥ 100 ofwel een klinische remissie (CDAI < 150) hebben bereikt in week 2, 4 en 8.
- CDAI-scores in de loop der tijd. - Spiegel van serum-CRP en fecaal

calprotectine in de loop der tijd. - Plasmaconcentratie van tofacitinib in de loop der tijd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tofacitinib wordt ontwikkeld voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige ziekte van Crohn. De ziekte van Crohn is een chronisch recidiverende, transmurale ontstekingsziekte die het hele maag-darmstelsel kan aantasten en het vaakst in het ileum en colon is gelokaliseerd (40%) of enkel in de dunne darm (30%) of het colon (25%). Hoewel de oorzaak van de ziekte van Crohn nog niet bekend is, is de meest waarschijnlijke pathogenese een gebrekkige immuunregulatie bij genetisch vatbare patiënten, die tot een verhoogde activiteit (up-regulatie) van macrofagen en Th1-lymfocyten leidt en tot de productie van een overmaat aan cytokinen, interleukinen en chemokinen, die alle tot heftigere ontsteking, slechtere wondgenezing en weefselschade kunnen leiden. Steeds meer bewijs maakt het aannemelijk dat up-regulatie van een aantal cytokinen die in hun signaaltransductieroute van de gemeenschappelijke gammadeten gebruikmaken, een rol speelt in de pathogenese van inflammatoir darmlijden. Momenteel biedt geen enkele beschikbare farmacologische therapie genezing voor de ziekte van Crohn en is het behandeldoel om een remissie te induceren en vervolgens in stand te houden. Ondanks de beschikbare behandelopties is er nog steeds een grote on vervulde behoefte, omdat er veel patiënten zijn bij wie het niet lukt om een klinische remissie te bereiken of die bij voorzetting van het medicatiegebruik een duidelijk verlies van de werkzaamheid ervaren. Ook chirurgie is niet curatief en vaak keert de ziekte later terug. Er bestaat dan ook behoefte aan een innovatieve behandeling die de werkzaamheid van de momenteel gebruikte middelen overtreft, maar minder toxiciteit en een handigere toedieningsweg heeft. Tofacitinib is een krachtige, selectieve remmer van de JAK-familie van kinasen en blokkeert daardoor de signalering die tot stand komt via de gemeenschappelijke gammadeten bevattende receptoren van verscheidene cytokinen die een essentieel onderdeel van de activering, proliferatie en functie van lymfocyten vormen: remming van deze signaleringsroute door tofacitinib zou dan ook tot modulatie van meerdere aspecten van de immuunrespons kunnen leiden en is daarmee een innovatieve therapeutische aanpak voor de behandeling van de ziekte van Crohn. Het primaire doel van deze studie is om de dosis-responsrelatie van tofacitinib te karakteriseren met betrekking tot het induceren van een klinische remissie bij proefpersonen met matige tot ernstige ziekte van Crohn en om de effectieve doses te selecteren. Zie hoofdstuk 1 van het protocol (inleiding) voor meer informatie.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie is om de dosis-responsrelatie tofacitinib te evalueren met betrekking tot het induceren van een klinische remissie bij proefpersonen met matige tot ernstige ziekte van Crohn en om de effectieve doses te selecteren.

Secondary objectives:

- Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van inductietherapie met tofacitinib bij proefpersonen met matige tot ernstige ziekte van Crohn.
- Karakteriseren van de dosis-responsrelatie van tofacitinib met betrekking tot het induceren van een klinische respons bij proefpersonen met matige tot ernstige ziekte van Crohn.
- Karakteriseren van de farmacokinetiek van tofacitinib bij proefpersonen met matige tot ernstige ziekte van Crohn.
- Evalueren van het effect van tofacitinib op de kwaliteit van leven bij proefpersonen met matige tot ernstige ziekte van Crohn.
- Evalueren van het effect van tofacitinib op CRP en fecaal calprotectine.

Onderzoekopzet

Dit is een fase IIb, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, dosisbepalende, multicentrische studie met parallelgroep bij proefpersonen met matige tot ernstige ziekte van Crohn. De studie bestaat uit een screeningsperiode van 1 tot 3 weken en een dubbelblinde behandelingsperiode van 8 weken, die wordt gevolgd door een veiligheidsfollow-up van 4 weken voor proefpersonen die niet met de onderhoudsstudie van 26 weken (studie A3921084) doorgaan. Er zullen ongeveer 275 proefpersonen in de studie worden opgenomen. Na de screeningsperiode worden de proefpersonen die bij het uitgangsbezoek aan de in- en exclusiecriteria voldoen, willekeurig aan een van de drie behandelingen (tofacitinib 5 mg b.i.d., 10 mg b.i.d. of placebo b.i.d.) toegewezen, met een allocatieverhouding van 1:1:1. De proefpersonen worden gestratificeerd op grond van het feit of ze wel of niet al eerder aan anti-TNF α -therapie zijn blootgesteld. De proefpersonen krijgen gedurende 8 weken dubbelblinde behandeling. Proefpersonen die de dubbelblinde behandeling van 8 weken afmaken en een klinische respons ≥ 100 (gedefinieerd als een afname van de CDAI-score van ten minste 100 punten ten opzichte van de uitgangswaarde) bereiken en/of in klinische remissie (CDAI < 150) zijn, komen in aanmerking om aan de 26 weken durende onderhoudsstudie (studie A3921084) deel te nemen. Proefpersonen die vroegtijdig met de studie stoppen en vroegtijdig met de dubbelblinde fase ophouden, zullen worden gevraagd om in week 8 het *einde van de behandeling*-bezoek/de procedures bij vroegtijdige terugtrekking uit de studie te voltooien. Aan deze proefpersonen die vroegtijdig zijn gestopt, alsook aan de proefpersonen die de dubbelblinde behandelingsperiode afmaken maar niet geschikt of bereid zijn om aan studie A3921084 deel te nemen, zal worden gevraagd om het *einde van de studie*/follow-upbezoek te voltooien in

week 12, ongeveer 4 weken na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Afhankelijk van goedkeuring door de onafhankelijke toetsingscommissie (IRB)/ethische commissie zal deze studie een aanvullende optionele onderzoekscomponent bevatten, bestaande uit de verzameling van biologische monsters voor gede-identificeerde genetische analyse. In het Molecular Profiling Supplement bij dit protocol wordt dit aanvullende onderzoek beschreven. Proefpersonen kunnen aan de farmacogenomische component van het onderzoek deelnemen na ondertekening van een extra formulier voor geïnformeerde toestemming.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen worden willekeurig aan een van de drie behandelingen (tofacitinib 5 mg b.i.d., 10 mg b.i.d of placebo b.i.d.) toegewezen, met een allocatieverhouding van 1:1:1. De proefpersonen worden gestratificeerd op grond van het feit of ze wel of niet al eerder aan anti-TNF α -therapie zijn blootgesteld. De proefpersonen krijgen gedurende 8 weken dubbelblinde behandeling. Het onderzoeksgeneesmiddel en de placebo worden geleverd in de vorm van tabletten en aan de patiënten zal worden gevraagd om tweemaal per dag 2 tabletten oraal in te nemen. Zie rubriek E4 van dit ABR-formulier voor de procedures die de proefpersonen zullen ondergaan.

Inschatting van belasting en risico

De onvervulde medische behoefte van patiënten met de ziekte van Crohn, de verwachte werkzaamheid van tofacitinib bij deze indicatie en het veiligheidsprofiel van de verbinding die uit de fase II/III-programma's bij RA en andere indicaties is komen bovendien, impliceren dat tofacitinib een innovatief anti-inflammatoir werkingsmechanisme heeft, dat naar verwachting mogelijk doeltreffend zal zijn in de behandeling van de ziekte van Crohn. De voordelen voor de proefpersonen die aan deze studie deelnemen, zijn dat de ziekteactiviteit misschien onder controle wordt gebracht door een verbetering van de symptomen (defecatiefrequentie, buikpijn) en het algemene welbevinden. Ook kan het voor alle proefpersonen een voordeel zijn dat ze informatie krijgen over hun gezondheidsstatus op grond van de onderzoekstesten en medische beoordelingen, en dat hun inflammatoire darmziekte nauwgezet wordt gemonitord. De risico's die met tofacitinib verband houden, zijn gelijk aan de risico's die met het gebruik van andere immunosuppressiva verband houden, met inbegrip van een mogelijk verhoogd risico op infecties. Een afname van het aantal witte bloedcellen, en vooral van de neutrofielen, en een daling van het hemoglobine zijn waargenomen. Deze effecten waren meestal licht tot matig, en na het staken van de behandeling keerden de waarden weer terug naar normaal. In eerdere studies met tofacitinib werd ook een verhoogde spiegel van het LDL- en HDL-cholesterol gerapporteerd, waarbij de verhouding van het totale en HDL-cholesterol gelijk bleef. De implicaties die deze veranderingen op de lange termijn voor het cardiovasculaire risico hebben, zijn op dit moment niet bekend. Tevens werden in eerdere studies lichte verhogingen van de waarden van

het serumcreatinine en de serumtransaminasen gezien. Na het staken van de behandeling keerden deze waarden doorgaans weer terug naar normaal. Infecties, anemie en neutropenie zijn alle consistent met de farmacologie van tofacitinib als een krachtige remmer van JAK3 met gekruiste remming van JAK1 en matige selectiviteit voor JAK2. Hypothetische veiligheidsrisico*s die met het gebruik van tofacitinib verband houden, zijn een verhoogd risico op lymfomen en lymfoproliferatieve aandoeningen, maligniteit en teratogeniteit. Men is van mening dat de beschikbare gegevens over de potentiële en geïdentificeerde risico*s van tofacitinib klinische studies bij patiënten met de ziekte van Crohn niet uitsluiten, en door een goede screening voorafgaand aan de inclusie en een nauwgezette veiligheidsmonitoring worden de risico*s geminimaliseerd. Daarom wordt de algehele risico-batenbeoordeling voor deze studie als positief beschouwd.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

Arcola Rd 500
Collegeville, PA 19426
US

Wetenschappelijk

Pfizer

Arcola Rd 500
Collegeville, PA 19426
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)

- Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen die bij de screening 18 tot 65 jaar zijn.
- Proefpersonen met gedocumenteerde klinische diagnose *ziekte van Crohn* gedurende ten minste 6 maanden voor de screening.
- Proefpersonen met actieve, matige tot ernstige ileale, ileocolische of colische ziekte van Crohn, gedefinieerd als een uitgangsscore voor de Crohn's Disease Activity Index (CDAI) van 220-450 bij aanvang van het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Diagnose van onbepaalde colitis, colitis ulcerosa (CU) of klinische bevindingen die op CU duiden.
- Proefpersonen bij wie de ziekte van Crohn is gediagnosticeerd maar die niet eerder behandeld zijn (d.w.z. therapienaïef zijn).
- Proefpersonen die de volgende behandeling voor de ziekte van Crohn krijgen: - Azathioprine, 6-mercaptopurine of methotrexaat binnen 2 weken voor de start van het onderzoek. - Anti-TNF α -behandeling binnen 4 weken voor de start van het onderzoek. - Behandeling met interferon binnen 8 weken voor de start van het onderzoek. - Cyclosporine, mycofenolaat of tacrolimus binnen 4 weken voor de start van het onderzoek. - Intraveneuze corticosteroïden binnen 2 weken voor de start van het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 27-05-2014
Aantal proefpersonen: 15
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: -Tofacitinib
Generieke naam: CP-690,550-10

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-12-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-11-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-01-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-02-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-01-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	13-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2011-001733-16-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01393626
CCMO	NL38413.091.11