

Een multicenter-, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met parallelle groepen van orale CP-690,550 als inductiebehandeling 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 in het induceren van remissie bij patiënten met matige tot ernstige actieve CU. Bijkomende doelstellingen * Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van tofacitinib bij...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39874

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

A3921094 (9002/006), OCTAVE Induction 1

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, Inductiebehandeling, Tofactitinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* Het percentage patiënten in remissie in week 8. Remissie wordt gedefinieerd als een Mayo-score van 2 of lager zonder individuele subscore groter dan 1, en een subscore voor rectaal bloeden van 0.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijke secundaire eindpunten

* Het percentage van de patiënten die mucosale genezing bereiken in week 8. Mucosale genezing wordt gedefinieerd als een Mayo-endoscopische subscore van 0 of 1.

Veiligheidseindpunten

- * Incidentie en ernst van bijwerkingen.
- * Incidentie van ernstige infecties (zie paragraaf 7.2.10 voor een definitie).
- * 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 gammadetens 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 erythropoëtië, 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 cytokinesignaalpaden 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 tofactitinib in het induceren van remissie bij patiënten met matige tot ernstige actieve CU.

Bijkomende doelstellingen

- * Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van tofactitinib bij patiënten met matige tot ernstige actieve CU.
- * Het evalueren van de werkzaamheid van tofactitinib in het bereiken van mucosale genezing bij patiënten met matige tot ernstige actieve CU.
- * Het evalueren van het effect van tofactitinib inductietherapie op de klinische resultaten bij patiënten met matige tot ernstige actieve CU.
- * Het evalueren van de farmacokinetische (FK) blootstelling aan tofactitinib gedurende inductietherapie bij patiënten met matige tot ernstige actieve CU.
- * Het evalueren van het effect van tofactitinib inductietherapie op de kwaliteit van leven bij patiënten met matige tot ernstige actieve CU.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek met parallelgroep bij patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa. Dit onderzoek bestaat uit een screeningsperiode van maximaal 3 weken en een dubbelblinde behandelperiode van 9 weken met een laatste volledige evaluatie in week 8, gevolgd door een veiligheidsopvolging van 4 weken voor patiënten die niet aan het onderhoudsonderzoek (A3921096) of aan een open label onderzoek (A3921139) deelnemen.

Er zullen in totaal ongeveer 545 patiënten in het onderzoek worden ingeschreven. Na de screeningsperiode worden patiënten die tijdens het baselinebezoek aan de inclusie en exclusiecriteria voldoen willekeurig toegewezen aan een behandeling met tofactitinib 10 mg b.i.d., of overeenkomstige placebo b.i.d. met een 1:1 ratio. Patiënten worden gestratificeerd op grond van de status van voorafgaande behandeling met anti-TNF therapie, gebruik van steroïden bij baseline en geografische regio. Patiënten krijgen een dubbelblinde behandeling gedurende 9 weken.

Patiënten die de dubbelblinde behandeling voltooien en een klinische respons bereiken in week 8 komen in aanmerking om met een dubbelblind onderhoudsonderzoek (A3921096) te beginnen. Klinische respons wordt gedefinieerd als een afname in de Mayo-score van minstens 3 punten en ten minste 30%, met een bijbehorende afname in de subscore voor rectaal bloeden van minstens 1 punt en een absolute subscore voor rectaal bloeden van 0 of 1

Patiënten die de dubbelblinde behandeling voltooien en geen klinische respons bereiken komen in aanmerking om met een open label onderzoek (A3921139) te beginnen.

Patiënten die zich voortijdig uit het onderzoek terugtrekken of die niet zijn

overgebracht naar het onderhoudsonderzoek of open label onderzoek krijgen een opvolgingsbezoek voor veiligheid, 4 weken na de laatste dosis met het onderzoeksgeneesmiddel

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gerandomiseerd in een 1:1 ratio naar één van de twee behandelgroepen: > Tofactitinib 10 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 tofactitinib 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 tofactitinib 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 tofactitinib veiligheidsinformatie bij het oraal gebruik van tofactitinib kan worden gevonden in de huidige versie van de tofactitinib 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. De patiënt moet ten minste 18 jaar zijn.
2. Mannen en vrouwen met een diagnose (endoscopisch of röntgenonderzoek en histologisch) van UC *4 maanden vóór inschrijving in het onderzoek. In de brondocumenten moet een biopsierapport aanwezig zijn dat de diagnose ondersteunt.
3. Patiënten met matig tot ernstig actieve UC, gedefinieerd als een totale Mayo-score van *6, met een score voor rectale bloedingen van *1 en een endoscopiesubscore van *2 op de Mayo-score, bepaald binnen 10 dagen na het baseline-bezoek (bezoek 2).
4. De patiënten moeten niet hebben gereageerd op, of onverdraagzaam zijn gebleken voor (de medicatie is stopgezet vanwege een bijwerking zoals bepaald door de onderzoeker), ten minste een van de volgende behandelingen van UC:
 - * Orale of intraveneus corticosteroïden.
 - * Azathioprine of 6 mercaptopurine (6 MP).
 - * Anti-TNF-alfa behandeling: infliximab of adalimumab.
5. Patiënten die momenteel de onderstaande UC-behandeling krijgen, komen in aanmerking mits zij gedurende de aangegeven periode een stabiele dosis ontvangen en naar verwachting zullen ontvangen:
 - * Stabiele dosis orale 5 ASA of sulfasalazine gedurende ten minste 4 weken vóór baseline en tijdens de onderzoeksperiode.
 - * Stabiele dosis orale corticosteroïden (prednison-equivalent van max. 25 mg/dag; budesonide max. 9 mg/dag) gedurende ten minste 2 weken vóór de baseline en tijdens de onderzoeksperiode.
 - * Chronische behandeling van ulceratieve colitis met een stabiele dosis antibiotica (bijv. metronidazol, rifaximin) gedurende ten minste 2 weken vóór de baseline en tijdens de onderzoeksperiode.
6. Geen bewijs van actieve of latente of niet goed behandelde infectie met Mycobacterium tuberculosis (tbc)) vóór randomisatie zoals gedefinieerd door al het onderstaande: * Een negatieve QuantiFERON® TB Gold (QFT-G) In Tube-test gedocumenteerd binnen 3 maanden

vóór of tijdens de screening. Als eerste of herhaalde QFT-G test onbepaald zijn, is een negatieve mantoux-/Purified Protein Derivative (PPD) tuberculine-huidtest (met als resultaat een <5 mm verharding), gedocumenteerd binnen 3 maanden vóór of tijdens de screenings nodig. [Patiënten van wie bekend is dat zij een Bacille Calmette Guérin (BCG)-vaccinatie hebben ondergaan, moeten een QFT G-test laten uitvoeren met negatieve uitkomst].

- * Een röntgenfoto van de borst, genomen maximaal 3 maanden vóór of tijdens het screeningsbezoek, zonder veranderingen die wijzen op actieve tbc-infectie zoals bepaald door een gekwalificeerde radioloog.

- * Geen voorgeschiedenis van een onbehandelde of onvoldoende behandelde latente of actieve tbc-infectie.

- * Als een patiënt eerder een adequate behandeling heeft ontvangen voor latente (9 maanden isoniazide in een omgeving waarin de percentages primaire multiresistente tbc <5% zijn of een acceptabel alternatief behandelingsprogramma) of actieve (acceptabel behandelingsprogramma met meerdere geneesmiddelen) tbc-infectie, is noch een QFT G-test, noch een PPD-test noodzakelijk. Er moet echter wel binnen een röntgenfoto van de borst worden genomen, als dit binnen 3 maanden vóór een bepaald screeningsbezoek nog niet is gebeurd. Het bewijs van een adequate behandeling van tbc zal vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel worden verkregen.

- * Een patiënt die momenteel voor een actieve tbc-infectie wordt behandeld, moet worden uitgesloten.

- * Een patiënt die momenteel voor een latente tbc-infectie wordt behandeld, kan alleen worden ingeschreven na bevestiging van de huidige incidentiepercentages van multiresistente tbc-infectie in de omgeving, documentatie van een passend behandelingsprogramma en met voorafgaande goedkeuring door de sponsor.

7. 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 hij/zij, naar het oordeel van de onderzoeker, biologisch in staat is kinderen te krijgen en seksueel actief is.

8. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten vóór inschrijving in het onderzoek een zwangerschapstest ondergaan, die negatief moet zijn.

9. Patiënten die om welke reden dan ook gelijktijdig niet-verboden geneesmiddelen krijgen, moeten een stabiel behandelingsprogramma hebben, gedefinieerd als het niet beginnen met een nieuw geneesmiddel en niet veranderen van dosering binnen 7 dagen of 5 halveringstijden (de langste van deze twee perioden geldt) vóór de eerste onderzoeksdosis.

10. Patiënten die bereid en in staat zijn zich te houden aan de geplande bezoeken, het behandelingsschema, de laboratoriumtesten, het dagelijkse ontlastingsdagboek gesprek en andere onderzoeksprocedures.

11. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd formulier 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. Aanwezigheid van aspecifieke colitis, microscopische colitis, ischemische colitis, infectieuze colitis of klinische bevindingen die duiden op de ziekte van Crohn. 2. Patiënten met een ziekte die beperkt is tot distaal 15 cm. 3. Patiënten die niet voor UC zijn behandeld (d.w.z. behandelingsnaïef). 4. Patiënten die de volgende behandeling krijgen in de aangegeven periode of naar verwachting tijdens de onderzoeksperiode een of meer van de volgende behandelingen zullen krijgen: * Azathioprine, 6 mercaptopurine of methotrexaat binnen 2 weken vóór de baseline. * Anti-TNF-alfa behandeling (bijv. infliximab, adalimumab of certolizumab) binnen 8 weken vóór de baseline. * Cyclosporine, mycofenolaat, mofetil/ mycofenolzuur of tacrolimus binnen 4 weken vóór de baseline. * Interferonbehandeling binnen 8 weken vóór de baseline. * Intraveneuze corticosteroïden binnen 2 weken vóór de baseline. * Rectaal toegediende formules van corticosteroïden of 5 ASA binnen 2 weken vóór de baseline. * Anti adhesiemolecuulbehandeling binnen 1 jaar (bijv. natalizumab of een experimenteel anti-adhesiemolecuulbehandeling). * Patiënten met eerdere behandeling met lymfocyten verminderende middelen/ patiënten die rituximab hebben gekregen of andere selective B lymfocyten verminderende middelen komen in aanmerking als zij deze therapieën minstens 1 jaar vóór de baseline hebben ondergaan. 5. Patiënten met klinische symptomen van fulminante colitis of toxisch megacolon. 6. Patiënten met bewezen colonadenomen of dysplasie. Patiënten met een voorgeschiedenis van adenomateuze poliepen komen echter in aanmerking als de poliepen volledig zijn verwijderd en de patiënten bij de baseline geen poliepen meer hebben. 7. Patiënten met een risico van colorectale kanker moeten een colonoscopie ondergaan. Het colonoscopierapport en het pathologierapport (als bipten zijn afgenomen) moeten in het brondocument aanwezig zijn: * Als de patiënt *50 jaar is, moet binnen 10 jaar na het screeningsbezoek een colonoscopie worden uitgevoerd om adenomateuze poliepen uit te sluiten. Patiënten bij wie de adenomen bij de baseline volledig zijn weggesneden, komen in aanmerking. * Als de patiënt gedurende *8 jaar uitgebreide colitis heeft gehad of als de aandoening beperkt is tot de linkerkant van het colon (d.w.z. distaal van de flexura coli sinistra) gedurende *10 jaar, moet, ongeacht de leeftijd, binnen 1 jaar na het screeningsbezoek een colonoscopie worden uitgevoerd om te controleren of dysplasie aanwezig is. Patiënten bij wie uit de bipten dysplasie of kanker is gebleken, zullen worden uitgesloten. 8. Patiënten die een UC-operatie hebben ondergaan of naar het oordeel van de onderzoeker tijdens de onderzoeksperiode waarschijnlijk een UC-operatie moeten ondergaan. 9. Patiënten die bij ontlastingsonderzoek tijdens de screening positief zijn getest op darmpathogenen, pathogenetische ova of parasieten of het Clostridium difficile-toxine. 10. Patiënten die momenteel of binnen 6 maanden van de baseline klinisch significante infecties hebben (d.w.z. bij wie een ziekenhuisopname of een parenterale antimicrobiële behandeling vereist is of opportunistische infecties), met een voorgeschiedenis van infecties waarvoor een antimicrobiële behandeling vereist is binnen 2 weken van de baseline, of met een voorgeschiedenis van infecties die anderszins volgens de onderzoeker door deelname aan het onderzoek zouden kunnen verslechteren. 11. Patiënten met een voorgeschiedenis van meer dan één episode van herpes zoster, een voorgeschiedenis van verspreide herpes zoster of verspreide herpes simplex. 12. Patiënten die zijn geïnfecteerd met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of het hepatitis B- of C-virus (patiënten met positief HCV-antilichaam moeten verder worden getest op HCV RNA met PCR). 13. Patiënten die binnen 6 weken vóór de baseline zijn gevaccineerd met een levend of verzwakt vaccin of die deze vaccins zullen ontvangen tijdens de onderzoeksperiode of binnen 6 weken na de laatste dosis van de onderzoeksmedicatie (zie protocolonderdeel 4.4.4). 14. Patiënten met een voorgeschiedenis van lymfoproliferatieve aandoeningen (zoals EBV gerelateerde

lymfoproliferatieve aandoeningen, zoals gemeld bij sommige patiënten die andere immunosuppressiva gebruikten), voorgeschiedenis van lymfoom, leukemie, myeloproliferatieve aandoeningen, multipel myeloom of tekenen en symptomen die duiden op een actieve lymfatische ziekte. 15. Patiënten met maligniteiten of een voorgeschiedenis van maligniteiten, met uitzondering van goed behandelde of weggesneden niet-metastatische basaalcel- of plaveiselcelhuidkanker. 16. Patiënten die gelijktijdig verboden medicatie krijgen, inclusief matige tot krachtige CYP3A-inductoren of -remmers in de aangegeven perioden vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel of die deze medicatie naar verwachting tijdens de onderzoeksperiode zullen krijgen. * Voor milde tot sterke CYP3A opwekkers, binnen 28 dagen of 5 keer de halfwaardetijd, het langste van de twee, vóór de eerste dosering van het onderzoeksmiddel. * Voor matige tot sterke CYP3A remmers, binnen 28 dagen of 5 keer de halfwaardetijd, het langste van de twee, vóór de eerste dosering van het onderzoeksmiddel. 17. Patiënten die binnen 6 maanden vóór de baseline een darmoperatie hebben ondergaan. 18. Patiënten die binnen 4 weken vóór het screeningsbezoek een aanzienlijk trauma hebben gekregen of een omvangrijke operatie hebben ondergaan. 19. Patiënten die waarschijnlijk tijdens de onderzoeksperiode een of andere operatie moeten ondergaan. Voor de overige exclusiecriteria zie het protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-10-2014
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Tofactitinib

Ethische beoordeling

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

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-02-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-02-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-03-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-01-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-02-2014
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

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	EUCTR2011-004578-27-NL
ClinicalTrials.gov	NCTnumberunderapplication
CCMO	NL39320.018.12