

Werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van tofacitinib voor de behandeling van systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA) met actieve systemische kenmerken bij kinderen en jongvolwassen proefpersonen

Gepubliceerd: 10-12-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Primair: • Beoordeling van de aanhoudende werkzaamheid van tofacitinib vergeleken met placebo bij patiënten met SJA, zoals gemeten door tijd tot SJA-opflakking in de dubbelblinde gerandomiseerde terugtrekkingsfase. Secundair: • Beoordeling van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51984

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

A3921165

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Jeugdreuma, ziekte van Still

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Syneos Health Netherlands B.V
Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Artritis, Kinderen, sJIA, Ziekte van Still

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Tijd tot ziekte-opflakking van sJIA in de dubbelblinde gerandomiseerde terugtrekkingsfase.

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheidseindpunten:

- Voorkomen van ziekte-opflakkingen in de dubbelblinde fase bij elk bezoek.
- Het bereiken van afbouwen van de corticosteroïdebehandeling volgens protocol aan het einde van de open-label-, actieve behandelingsperiode bij de van toepassing zijnde proefpersonen die behandeld werden met corticosteroïden op dag 1 van de open-labelfase.
- Het bereiken van een corticosteroïdedosis $\leq 0,2$ mg/kg/dag of 10 mg/dag (afhankelijk van wat lager is) aan het einde van de open-labelbehandelingsperiode bij proefpersonen die corticosteroïden ontvingen op dag 1 van de open-labelfase.
- Aangepaste sJIA ACR-30/50/70/90/100-respons bij elk bezoek vanaf dag 7 in de open-label-, en dubbelblinde fase.
- Koorts (temperatuur $> 38^{\circ}\text{C}$) toegeschreven aan sJIA op dag 3, dag 7 en dag 14

van de open-labelfase.

- CRP $\leq$ 10 mg/l bij elk bezoek van de open-labelfase.
- *Afwezigheid van koorts*, gedefinieerd als afwezigheid van koorts vanwege SJIA in de week voorafgaand aan de beoordeling bij elk bezoek vanaf dag 7 in de open-label-, en dubbelblinde fase.
- Tijd tot eerste aangepaste JIA ACR-30-respons in deel 1 van de open-labelfase.
- Verandering ten opzichte van de baseline in Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS 27) bij elk bezoek vanaf dag 7 in de open-label-, en dubbelblinde fase.
- Verandering ten opzichte van de baseline in elke JIA ACR-kernvariabele bij elk bezoek vanaf dag 7 in de open-label-, en dubbelblinde fase.
- Verandering ten opzichte van de baseline in antwoorden op de Child Health Questionnaire (CHQ) aan het einde van deel 1 en deel 2 van de open-labelfase, bij randomisatie en daarna telkens na 6 maanden.
- Verandering ten opzichte van de baseline in de Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ) bij elk bezoek vanaf dag 7 in de open-label-, en dubbelblinde fase.
- Voorkomen van inactieve ziektestatus en minimale ziekteactiviteit bij elk bezoek vanaf dag 7 (JADAS-27) in de open-label en dubbelblinde fase.
- Voorkomen van inactieve ziektestatus en klinische remissie bij elk bezoek vanaf dag 7 (JIA ACR) in de open-label-, en dubbelblinde fase.

Verkenkend

- Verandering ten opzichte van de baseline in verschillende genomische en

serumbiomarkers na behandeling met tofacitinib.

Veiligheidseindpunten

- Alle bijwerkingen (AE*s), inclusief ernstige bijwerkingen (SAE*s)
- Voorvallen macrofaagactivatiesyndroom (MAS).
- Ernstige infecties, waaronder tuberculose, varicella en herpes zoster en opportunistische infecties.
- Klinisch significante afwijkende laboratoriumparameterwaarden, waaronder afwijkende hematologische parameters, lipideparameterveranderingen, leverenzymen, verhoging van serumcreatinine.
- Maligne tumoren, waaronder lymfoom en non-melanoomhuidkanker.
- Maagdarmperforaties.
- Cardiovasculaire aandoeningen.
- Beoordelingen van groei en pubertaire ontwikkeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De veiligheid en werkzaamheid van tofacitinib voor de behandeling van reumatoïde artritis (RA) is aangetoond bij volwassen proefpersonen. De opdrachtgever voert een pediatrisch onderzoeksprogramma uit voor het bepalen van de veiligheid en werkzaamheid van tofacitinib bij proefpersonen van 2 tot < 18 jaar voor de behandeling van juveniele idiopathische artritis (JIA). Als onderdeel van dit pediatrisch onderzoeksprogramma, zal onderzoek A3921165 de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van tofacitinib als behandeling voor systemische(s) JIA beoordelen. In dit onderzoek worden SJIA-patiënten die na 12 tot 40 weken behandeling met open-label-tofacitinib in staat zijn om corticosteroïden (CS) af te bouwen met behoud van een aangepaste JIA ACR-30-respons aangemerkt als *responders*. Deze responders gaan verder met een dubbelblinde terugtrekkingsfase waarin ze worden gerandomiseerd naar ofwel

doorgaan met tofacitinibbehandeling ofwel starten met behandeling met placebo. Duurzame werkzaamheid van tofacitinib om ziekte-opflakking te voorkomen wordt in de gerandomiseerde terugtrekkingsfase beoordeeld. De verwachting is dat tofacitinib een vermindering van tekenen en symptomen van SJIA vergeleken met placebo zal laten zien.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Beoordeling van de aanhoudende werkzaamheid van tofacitinib vergeleken met placebo bij patiënten met SJIA, zoals gemeten door tijd tot SJIA-opflakking in de dubbelblinde gerandomiseerde terugtrekkingsfase.

Secundair:

- Beoordeling van de aanhoudende werkzaamheid van tofacitinib vergeleken met placebo bij patiënten met SJIA op verschillende tijdpunten in de dubbelblinde gerandomiseerde terugtrekkingsfase, zoals gemeten door:
 - a. percentage proefpersonen met SJIA ziekte-opflakkingen;
 - b. percentage proefpersonen met aangepaste JIA ACR-30/50/70/90/100-responsen;
 - c. veranderingen ten opzichte van de baseline in de Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS-27);
 - d. percentage proefpersonen dat inactieve ziekte en klinische remissie (JIA ACR) bereikt;
 - e. percentage patiënten met inactieve ziekte en minimale ziekteactiviteit (JADAS-27);
 - f. andere evaluaties die worden gespecificeerd in *De doeltreffendheidseindpunten* voor de dubbelblinde fase.
- Het beoordelen van de werkzaamheid van tofacitinib in SJIA-patiënten in de open-label-behandelingsfase, zoals gemeten door:
 - a. percentage proefpersonen met succesvol afbouwen van corticosteroïden volgens protocol aan het einde van de open-labelfase bij patiënten met SJIA die corticosteroïden ontvingen bij het begin van de open-labelfase;
 - b. percentage proefpersonen met aangepaste JIA ACR-30/50/70/90/100-responsen bij elk bezoek vanaf Dag 7.
 - c. andere evaluaties die worden gespecificeerd in *De doeltreffendheidseindpunten* voor de open-labelfase.
- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van tofacitinib bij SJIA-patiënten.
- Het beoordelen van de farmacokinetica van tofacitinib bij SJIA-patiënten in de open-label-behandelingsfase.

Verkennde doelstelling

- Het beoordelen van verkennende biomarkers en genomische monsters voor de karakterisering van het effect van tofacitinib.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd terugtrekkingsonderzoek in 2 fasen voor het beoordelen van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid en farmacokinetiek van tofacitinib als behandeling voor SJIA.

De eerste fase zal open-label zijn, alle proefpersonen krijgen tofacitinib. De tweede fase zal dubbelblind, placebogecontroleerd zijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Open-labelfase: Alle proefpersonen < 40 kg ontvangen 2 x daags tofacitinib 5 mg orale tabletten, en alle proefpersonen < 40 kg ontvangen een op het gewicht gebaseerde lagere dosis van tofacitinib orale oplossing (1 mg/ml) 2 x daags. Elke dosis moet twee keer per dag worden ingenomen, met ongeveer 12 uur tussen beide doses. Dubbelblinde fase: In aanmerking komende proefpersonen worden gerandomiseerd in een 1:1 verhouding om verder te gaan op dezelfde dosis van tofacitinib die zij hebben ontvangen in de open-labelfase of starten met placebo.

Inschatting van belasting en risico

De patiënten moeten voor het onderzoek het volgende doen/ondergaan:

- 16 keer bezoek aan het ziekenhuis
- 22 keer bloedtesten
- Urintest
- Lichamelijk onderzoek, vitale functies, demografische gegevens en medische voorgeschiedenis
- Zwangerschapstests bij vrouwen die zwanger kunnen worden
- Een röntgenfoto als dit vereist is voor het vaststellen van tuberculose
- Onderzoek van de gewrichten
- Vragen naar pijn en stijfheid
- Vragen over mogelijke immobilisatie, operatie of hartproblemen
- Vrouwelijke patiënten: geen borstvoeding toegestaan. Effectieve methoden van geboortebeporing moeten worden gebruikt vanaf het tijdstip van ondertekening van het ICF, gedurende het gehele onderzoek en gedurende 3 maanden dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
- Mannelijke patiënten: vanwege het mogelijke risico van het effect op het sperma moet een geschikte anticonceptiemethode worden gebruikt vanaf de screening en verder gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
- De ouders van de patiënten wordt gevraagd om een vragenlijst in te vullen over de aandoening van hun kind

De aard en ernst van het risico varieert met de patiëntenpopulatie; echter, deze potentieel belangrijke risico's omvatten lipideverhogingen, verlaagd hemoglobine, afname van het aantal neutrofielen en lymfocyten, toename in serumcreatinine, verhoging van serumcreatinekinase, infectierisico, risico op lymfoproliferatieve ziekte/lymfoom, risico op maligniteit, niet-melanome huidkanker, maagdarmporoties, virale reactivatie, waaronder

herpes zoster, tuberculose, transaminaseverhogingen, overgevoeligheid voor het geneesmiddel en effecten op zwangerschap en de foetus. Bovendien is veneuze trombo-embolie (VTE) geïdentificeerd als een belangrijk geïdentificeerd risico van tofacitinib.

Veiligheidsbeoordelingen, waaronder lichamelijk onderzoek, klinische laboratoriumtests, monitoring van ongewenste bijwerkingen, vitale functies en risicobeoordeling voor VTE zullen in onderzoek A3921165 uitgevoerd worden.

Veiligheidsbeoordelingen, inclusie-/exclusiecriteria, monitoring en criteria voor stopzetting inclusief nieuwe criteria voor de stopzetting bij een proefpersoon met een VTE-voorval werden ontwikkeld om de veiligheidsrisico's verbonden aan behandeling met tofacitinib te beheersen en te matigen.

Op basis van het totaal aan gegevens is de opdrachtgever van mening dat de algehele beoordeling van risico's en voordelen voor dit onderzoek gunstig is voor kinderen met SJIA. Grondige veiligheidscontrole en spreiding van cohorten op basis van leeftijd voor indexeringsonderzoeken worden gebruikt om het risico bij de pediatrische populatie te minimaliseren.

Contactpersonen

Publiek

Syneos Health Netherlands B.V

De Entrée 99-197
Amsterdam 1101 HE
NL

Wetenschappelijk

Syneos Health Netherlands B.V

De Entrée 99-197
Amsterdam 1101 HE
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar.
2. Gediagnosticeerd met SJIA volgens de criteria van de International League Against Rheumatism (ILAR) en, naar het oordeel van de onderzoeker, actieve ziekte tijdens de screening. Proefpersonen met eerstegraads familieleden met een voorgeschiedenis aan psoriasis, spondylitis ankylopoetica, Enthese-gerelateerd arthritis, sacroiliitis met inflammatoire darmziekte, Reiter's syndroom, of acute uveïtis mag geïnccludeerd worden na overleg met de sponsor. Proefpersonen moeten actieve ziekte hebben op het moment van inschrijving, gedefinieerd als:
 - a. Gedocumenteerde intermitterende verhoging van de lichaamstemperatuur met pieken van > 38 °C gedurende ten minste 1 dag als gevolg van SJIA in de screeningperiode en binnen 1 week vóór de eerste dosis, en de aanwezigheid van ten minste 2 gewrichten met actieve arthritis bij de screening en baseline, en een ESR > 30 mm/uur [1,5 x ULN] bij de screening.
 - OF
 - b. Uitsluitend nadat cohorte-evaluatie is voltooid en de inschrijving zonder beperkingen is geopend op een bepaald dosisniveau: De aanwezigheid van ten minste 5 gewrichten met actieve arthritis bij de screening en baseline, en een ESR > 30 mm/uur [1,5 x ULN] bij de screening. Zie paragraaf 3.4 van het protocol voor meer informatie.
3. Behandeling met stabiele doses methotrexaat (MTX) en/of orale CS's is toegestaan:
 - Voor proefpersonen die MTX nemen: Behandeling van ≥ 3 maanden met MTX en met een stabiele dosis MTX (dosis moet ≤ 25 mg/wk of ≤ 20 mg/m²/week zijn, afhankelijk van wat het laagste is) gedurende ten minste 46 weken vóór de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel (dag 1). Proefpersonen die MTX nemen moeten foliumzuur of folinezuur innemen overeenkomstig plaatselijke normen.
 - Voor patiënten die CS nemen: Behandeling met een stabiele dosis orale prednison (≤ 1 mg/kg/dag tot een maximum van 30 mg/dag), of gelijkwaardig, gedurende ten minste 1 week vóór de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel (dag 1).
4. Geen bewijs van voorgeschiedenis van onbehandelde of onvoldoende behandelde

actieve of latente tuberculose-infectie (TB) zoals blijkt uit het volgende:

- Een negatieve QuantiFERON® TB Gold of Gold Plus In-Tube-test uitgevoerd in de 3 maanden voorafgaand aan de screening. Een negatieve gezuiverd proteïnerivivaat (PPD-test) kan worden gebruikt voor de QuantiFERON® TB Gold of Gold Plus In-Tube-test, uitsluitend als het centraal laboratorium niet in staat is om de test uit te voeren of niet kan bepalen of de resultaten positief of negatief zijn en de medische monitor van Pfizer is geïnformeerd en er op een geval-per-gevalbasis mee instemt.
- Thoraxradiografie zonder wijzigingen die wijzen op actieve tuberculose-infectie (TB) binnen 3 maanden voorafgaand aan screening wordt aanbevolen en dient te worden uitgevoerd volgens plaatselijke zorgstandaarden of landspecifieke richtlijnen.
- Geen voorgeschiedenis van onbehandelde of onvoldoende behandelde latente of actieve TB-infectie.

5. Mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd die, naar het oordeel van de onderzoeker, seksueel actief zijn en risico lopen op zwangerschap bij hun partner(s) moeten bereid en in staat zijn om een zeer effectieve methode van anticonceptie zoals beschreven in dit protocol te gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 28 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel (zie paragraaf 4.4.1 van het protocol). Landspecifieke aanpassing voor centra in de EU (inclusief VK): Proefpersonen die, naar het oordeel van de onderzoeker, seksueel actief zijn en risico lopen op zwangerschap bij hun partner(s) moeten akkoord gaan met het gebruiken van 2 anticonceptiemethoden (ten minste één methode moet als zeer effectief worden beschouwd met lage gebruikersafhankelijkheid zoals hieronder gedefinieerd) tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 28 dagen (90 dagen voor mannelijke proefpersonen) na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel wanneer er sprake is van een bekende of vermoede teratogeniciteit. (zie paragraaf 4.4.1 van het protocol).

6. Proefpersonen die bereid en in staat zijn zich te houden aan de geplande bezoeken, het behandelingsplan, laboratoriumtests en andere onderzoeksprocedures.

7. Bewijs van een persoonlijk getekend en gedateerd formulier voor geïnformeerde toestemming (zoals van toepassing), waarin is aangegeven dat de proefpersoon en een wettelijk aanvaarde vertegenwoordiger/ouder/wettelijke voogd) geïnformeerd is over alle relevante aspecten van het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere JIA-behandeling met tofacitinib.
2. Huidige symptomen of bevindingen van myocarditis, endocarditis of meer dan minimale pericardiale effusie die verband houden met SJIA.
3. Huidige symptomen of verschijnselen van meer dan minimale pleuritis bij SJIA.
4. Proefpersonen die zich nog in de wasuitperiode bevinden voor niet

biologische en biologische DMARD*s zoals wordt aangegeven in paragraaf 5.8.1.2 van het protocol.

5. Infecties:

- a. Chronische infecties;
 - b. Elke infectie waarvoor een ziekenhuisopname, parenterale antimicrobiële behandeling of door de onderzoeker beoordeeld als opportunistisch, binnen 3 maanden vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel;
 - c. Alle behandelde infecties binnen 2 weken van de baseline;
 - d. Een proefpersoon bekend met infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B, of hepatitis C (zie paragraaf 7.2.8 van het protocol);
 - e. Voorgeschiedenis van geïnfecteerde gewrichtsprothese met prothese nog in situ.
6. Voorgeschiedenis van terugkerende (meer dan één episode) herpes zoster of verspreide (ten minste één episode) herpes zoster, of verspreide (ten minste één episode) herpes simplex.
7. Diagnose van actief macrofaagactivatiesyndroom (MAS) binnen 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
8. Bloeddyscrasieën, inclusief (zie bijlage 7 van het protocol):
- a. Hemoglobine < 9 g/dl;
 - b. Wittebloedcellentelling $< 3,0 \times 10^9/l$;
 - c. Absolute neutrofielentelling $< 1,2 \times 10^9/l$;
 - d. Bloedplaatjestelling $< 100 \times 10^9/l$;
 - e. Absolute lymfocytentelling $< 0,75 \times 10^9/l$.
9. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [GFR] < 40 ml/min/1,73 m² bij de screening. De GFR wordt berekend door het centraal laboratorium met behulp van de bedside-Schwartz-formule (zie bijlage 4 van het protocol).
10. Huidige of recente voorgeschiedenis van ongecontroleerde klinisch significante renale, hepatische, hematologische, gastro-intestinale, metabolische, endocriene, pulmonale, cardiale of neurologische aandoening.
11. Aspartaataminotransferase (AST) of alanine-aminotransferase (ALT) $\geq 1,5$ keer de bovengrens van normaal of andere klinisch significante laboratoriumafwijkingen (zie bijlage 7 van het protocol).
12. Voorgeschiedenis van een andere reumatologische ziekte, anders dan Sjogrens syndroom.
13. Voorgeschiedenis van huidige symptomen die wijzen op lymfoproliferatieve aandoeningen (bijv. Epstein-Barr-virus [EBV] gerelateerde lymfoproliferatieve ziekte, lymfoom, leukemie of tekenen en symptomen die wijzen op huidige lymfatische ziekte).
14. Gevaccineerd met of blootgesteld aan een levend of verzwakt vaccin binnen de 6 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, of verwacht te worden gevaccineerd, of er zijn gezinsleden die de orale polio vaccinatie nodig hebben (zie sectie 4.5.2 Vaccinatie bij gezinsleden) tijdens de behandeling of gedurende de 6 weken na het stoppen van het onderzoeksmiddel.
15. Huidige maligniteit of maligniteit in de voorgeschiedenis, met uitzondering van goed behandelde of geëxciseerd basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid of baarmoederhalskanker in situ.
16. Proefpersonen met een eerstegraads familielid met een erfelijke

immunodeficiëntie; IgA-deficiëntie is geen grond voor uitsluiting.
Zie het protocol voor een volledige lijst met exclusiecriteria bij paragraaf 4.2.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xeljanz
Generieke naam:	Tofacitinib citrate
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2017-002018-29-NL
CCMO	NL75258.041.20