

OPEN-LABEL INDUCTIE- EN ONDERHOUDSONDERZOEK VAN ORALE CP-690,550 (TOFACITINIB) BIJ KINDEREN MET MATIGE TOT ERNSTIGE ACTIEVE COLITIS ULCEROSA

Gepubliceerd: 22-12-2021 Laatste bijgewerkt: 30-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509694-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling(en): • De werkzaamheid evalueren van tofacitinib op basis van remissie bij pediatrische proefpersonen met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52309

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

A3921210 (9002/0537)

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

actieve colitis ulcerosa; ontstekingsziekte van de darm

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Pfizer Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: colitis ulcerosa, Pediatrisch, tofacitinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair(e) eindpunt(en):

- Remissie volgens de centrale uitlezing van de Mayo-score na een onderhoudsperiode van 44 weken. Remissie wordt gedefinieerd door een totale Mayo-score van 2 punten of lager, zonder individuele subscore hoger dan 1 punt en een subscore voor rectale bloeding van 0.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair(e) eindpunt(en):

- Respons op basis van Mayo-score (inductiefase week 8, inductiefase week 16, onderhoudsfase week 44).
- Remissie door Mayo-score met lokale en centrale uitlezing (inductie week 8, inductie week 16) en met lokale uitlezing (onderhoudsweek 44).
- Verandering ten opzichte van de baseline in Mayo-score (inductie week 8, inductie week 16, onderhoud week 44).
- Gedeeltelijke Mayo Score-respons na verloop van tijd.
- Verandering ten opzichte van de baseline in de gedeeltelijke Mayo-scores na verloop van tijd.
- Respons door PUCAI-score na verloop van tijd.

- Remissie door PUCAI-score na verloop van tijd.
- Verandering ten opzichte van de baseline in PUCAI-score na verloop van tijd.
- Endoscopische verbetering (voorheen bekend als mucosale genezing) (inductie week 8, inductie week 16, onderhoud week 44).
- Endoscopische remissie (inductie week 8, inductie week 16, onderhoud week 44).
- Remissie in onderhoudsweek 44 (Mayo en PUCAI) en verlenging (alleen PUCAI) bij proefpersonen die remissie bereikten aan het einde van de inductie.

Subscore 0 voor rectale bloeding na verloop van tijd.

- Tijd tot opflakking (onderhoud, verlenging).
- Verandering ten opzichte van baseline in de fecaal-calprotectinewaarden na verloop van tijd.
- Verandering van de uitgangswaarde in hoog gevoelige C reactieve proteïnewaarden (hsCRP) na verloop van tijd.
- Remissie zonder corticosteroïden door gedeeltelijke Mayo-score na verloop van tijd.
- Verandering ten opzichte van de baseline van subpopulaties lymfocyten (inductiefase week 8, inductiefase week 16, onderhoud week 44; verlenging maand 24).
- Farmacokinetiek: plasmaconcentraties (baseline, inductie week 8, inductie week 16, onderhoud week 16, onderhoud week 44).
- Evaluatie van de smaakaanvaarding van tofacitinib als orale oplossing en aanvaardbaarheid van de filmomhulde tablet, indien van toepassing (week 2).

Tertiair(e)/verkennend(e) eindpunt(en):

- Verzamelen van bewaarde biospecimens tenzij dit verboden is door lokale
3 - OPEN-LABEL INDUCTIE- EN ONDERHOUDSONDERZOEK VAN ORALE CP-690,550 (TOFACITINIB) B ...
2-05-2025

regelgeving of beslissing van ethische commissie. Aanvullende informatie over het verzamelen en mogelijk gebruik wordt gegeven in paragraaf 7.5, betreffende bewaarde biospecimens, van het protocol.

- Veranderingen ten opzichte van de baseline in IMPACT III-scores na verloop van tijd.
- Verandering van de baseline in BUIK-CU-scores na verloop van tijd
- Corticosteroïdengebruik na verloop van tijd.
- Verandering ten opzichte van de baseline in UCEIS na verloop van tijd (inductie, onderhoud).

Veiligheidseindpunten:

- Incidentie en ernst van bijwerkingen en ernstige bijwerkingen.
- Incidentie en ernst van klinische laboratoriumafwijkingen en verandering ten opzichte van de baseline in klinische laboratoriumwaarden.
- Incidentie van klinisch significante veranderingen in lichamelijk onderzoek ten opzichte van de baseline.
- Incidentie van afwijkingen in de vitale functies en verandering ten opzichte van de baseline in de metingen van vitale functies tijdens de behandeling.
- Samenvatting van beoordeelde veiligheidsvoorvallen (bijv. cardiovasculair, opportunistische infectie, hepatische, gastro-intestinale perforaties en maligniteiten).
- Tanner-stadium om de pubertijdsonwikkeling te beoordelen.
- Verandering ten opzichte van de baseline in z score voor lengte na verloop van tijd.
- Verandering ten opzichte van de baseline in z score voor gewicht na verloop

van tijd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tofacitinib is een krachtige, selectieve remmer van de Janus-kinase (JAK)-familie van kinasen met een hoge mate van selectiviteit tegen andere kinasen in het menselijk genoom. In kinasetesten remt tofacitinib JAK1, JAK2, JAK3, in mindere mate tyrosinekinase 2 (TyK2). In cellulaire omgevingen waarin JAK-kinasen in paren signaleren, remt tofacitinib bij voorkeur de signalering door heterodimeren die JAK3 en/of JAK1 bevatten met functionele selectiviteit boven het JAK2 die homodimeer signaleert.

Het tofacitinib Fase 3-programma bij volwassenen met colitis ulcerosa (CU) heeft de werkzaamheid en veiligheid geëvalueerd van tofacitinib bij volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve CU bij wie een eerdere behandeling met corticosteroïden, azathioprine/6 mercaptopurine (AZA/6 MP), en/of TNFi-middelen (tumornecrosefactor-remmer) heeft gefaald of die intolerant zijn voor voorgaande middelen. Het programma bestaat uit 2 afgeronde, 8 weken durende inductieonderzoeken met identieke opzet (A3921094 en A3921095) met tofacitinib 10 mg tweemaal daags (BID) of placebo; 1 afgerond, 52 weken durend onderhoudsonderzoek (A3921096) met tofacitinib 5 mg BID, tofacitinib 10 mg BID, of placebo; en 1 lopend, openlabel, langdurig vervolgonderzoek (LTE) (A3921139) met tofacitinib 5 mg BID en tofacitinib 10 mg BID.

In beide inductieonderzoeken (A3921094 en A3921095) bereikte een statistisch significant hoger aantal proefpersonen in de tofacitinib 10 mg BID-groep het primaire eindpunt van remissie alsook het belangrijkste secundaire eindpunt van slijmvliesgenezing in week 8 in vergelijking met placebo. De tofacitinib 10 mg BID-groep had ook een statistisch significant hoger aantal proefpersonen met de secundaire eindpunten van klinische respons en endoscopische remissie in week 8 in vergelijking met placebo. Deze resultaten werden ondersteund door alle overige secundaire en verkennende werkzaamheidseindpunten en door de patiënt gerapporteerde uitkomsten (PRO*s). De waargenomen behandelingseffecten waren consistent ongeacht eerdere TNFi-behandeling. Tofacitinib 5 mg BID voor inductie werd niet onderzocht in de fase 3-onderzoeken bij volwassenen.

In het vervolgonderzoek (A3921096) toonden zowel tofacitinib 5 mg BID en 10 mg BID significant grotere behandelingseffecten aan versus placebo voor remissie in week 52 (primaire eindpunt), slijmvliesgenezing in week 52 en aanhoudende corticosteroïdvrije remissie bij proefpersonen in remissie bij baseline (belangrijkste secundaire eindpunten). Tofacitinib 5 mg BID en 10 mg BID toonden ook significante hogere percentages aan van proefpersonen met klinische respons in vergelijking met placebo. Tijd tot falen van de behandeling was significant verschillend in de tofacitinib 5 mg BID en 10 mg

BID-behandelingsgroepen in vergelijking met placebo, met eerdere en frequentere

voorzaken in de placebogroep. De werkzaamheid van tofacitinib 5 mg BID en 10 mg BID werd ondersteund door alle overige secundaire en verkennende werkzaamheidseindpunten en door de patiënt gerapporteerde uitkomsten (PRO's). De veiligheidsgegevens van het algemene klinische CU-programma toonden aan dat het veiligheidsprofiel van behandeling met tofacitinib in de CU-populatie consistent was met die in de RA (reumatoïde artritis)-populatie. Er waren aanwijzingen van dosiseffect voor herpes zoster (HZ) die consistent waren met overige indicaties. Het algemene veiligheidsprofiel van tofacitinib was eveneens vergelijkbaar met dat van TNFi-middelen, behalve met een hoger HZ-percentage. De meerderheid van HZ-voorzaken waren cutane zoster met 1 of 2 aangrenzende dermatomen. De totaliteit van gegevens ondersteunt een algemeen aanvaardbaar veiligheidsprofiel voor zowel tofacitinib 5 mg BID en 10 mg BID onderhoudstherapie bij patiënten met matig tot ernstig actieve CU. Na voltooiing van de hoofdonderzoeken voor het CU-programma voor volwassenen, lieten gegevens van een lopende studie in reumatoïde artritis-onderzoek A3921133 bij RA-patiënten ouder dan 50 jaar met ten minste één cardiovasculaire risicofactor een hoger percentage longembolie (PE) zien met tofacitinib 10 mg BID vergeleken met tofacitinib 5 mg BID of TNF-remmers. Veneuze trombo-embolie (VTE) werd vervolgens beoordeeld als een belangrijk geïdentificeerd risico voor tofacitinib. Hoewel de achtergrondgebeurtenissen van VTE bij pediatrische CU-populatie laag zijn en sommige VTE-risicofactoren niet vaak voorkomen bij deze populatie, kan een risico op VTE bij behandeling met tofacitinib niet worden uitgesloten bij de pediatrische CU-populatie. Daarom zal tofacitinib 5 mg BID in deze studie worden onderzocht, aanvankelijk in inductie met de optie om de dosis te verhogen naar tofacitinib 10 mg BID als aan de individuele criteria voor dosisverhoging wordt voldaan, en vervolgens bij onderhoud en verlenging ook met de optie voor dosisverhoging als de criteria voor opflakking zijn vervuld. Voor aanvullende risicobeperkende maatregelen verwijzen we naar paragraaf 1.2.1 van het protocol. Dit A3921210-onderzoek is opgezet om de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek (FK) van tofacitinib te evalueren bij pediatrische proefpersonen met matig tot ernstig actieve CU. In de VS en de EU zullen patiënten met een eerdere TNFi-storing of -intolerantie worden ingeschreven. Buiten de VS en de EU zullen TNFi-naïeve en TNFi-ervaren patiënten worden ingeschreven.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509694-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling(en):

- De werkzaamheid evalueren van tofacitinib op basis van remissie bij pediatrische proefpersonen met matig tot ernstig actieve CU.

Secundaire doelstelling(en):

- De algemene werkzaamheid van tofacitinib evalueren tijdens de onderhoudsfase.
- Het effect van tofacitinib op biomarkers evalueren

- De farmacokinetiek van tofacitinib evalueren tijdens de inductie- en onderhoudsfase.
- Evalueren van de smaakaanvaarding van tofacitinib als orale oplossing en/of de aanvaardbaarheid van tofacitinib als filmomhulde tablet, indien van toepassing, in week 2 van de inductiefase.

Tertiaire/verkennde doelstelling(en):

- Bewaarde biospecimens verzamelen voor verkennend onderzoek, tenzij verboden door lokale regelgeving of beslissing van ethische commissie.
- Het effect op de levenskwaliteit evalueren van tofacitinib als inductie-, onderhouds- en langdurige therapie.
- De endoscopische werkzaamheid van tofacitinib tijdens inductie en onderhoud evalueren.

Veiligheidsdoelstellingen:

- De veiligheid en verdraagbaarheid van tofacitinib als inductie-, onderhouds- en langdurige therapie evalueren.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label fase 3-onderzoek dat een screeningperiode van maximaal 4 weken, een inductiefase van 8 of 16 weken, een onderhoudsfase van 44 weken en een verlengingsfase van 24 maanden omvat voor pediatrische proefpersonen met matig tot ernstig actieve CU. Proefpersonen krijgen 4 weken na de laatste dosis van de onderzoeksmedicatie een vervolgbezoek en 8 weken later wordt er telefonisch contact opgenomen om eventuele bijwerkingen (AE's) / ernstige ongewenste voorvallen (SAE's) te beoordelen. De totale maximale duur van dit onderzoek bedraagt 180 weken.

Inschrijving wordt gespreid over 4 cohorten om een eerste evaluatie van farmacokinetiek en veiligheid bij oudere proefpersonen mogelijk te maken voordat jongere proefpersonen worden ingeschreven zoals beschreven in afbeelding 2. Inschrijvingsschema, protocol sectie 3.1 onderzoeksopzet, inductiefase.

Het onderzoek bestaat uit een screeningbezoek, een 28-daagse baselineperiode en een 12-weekse (84-daagse) behandelingsperiode, waaronder een laatste evaluatie in week 12 (bezoek voor einde van behandeling [end of treatment, EOT], ongeveer 4 weken [28 dagen] na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel).

Onderzoeksproduct en/of interventie

1.3.1. Inductiefase Alle in aanmerking komende proefpersonen die deelnamen aan Cohorten 1 en 2 van de studie zullen aanvankelijk open-label tofacitinib krijgen in een dosis die naar verwachting een gelijkwaardige systemische blootstelling zal opleveren als die waargenomen bij volwassenen die 5 mg BID in de inductiefase krijgen, met de optie voor individuele dosisverhoging tot 10 mg BID in week 4 of week 8 als aan de criteria voor dosisverhoging wordt voldaan. Voor proefpersonen die de inductie beginnen met 5 mg BID, zijn de individuele dosisverhogingscriteria in week 4 of week 8: 1. PUCAI-score ('Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index ') voor rectale bloeding bedraagt ten minste 20 punten (d.w.z. 20 of 30 punten)

OF; 2. Afname ten opzichte van de baseline in PUCAI <20 punten OF; 3. De absolute PUCAI-score bedraagt ≥ 45 punten. Er is ook een mogelijkheid om Cohort 3 en Cohort 4 te openen, waarin proefpersonen een inductiebehandeling krijgen met 10 mg BID (equivalente dosis voor volwassenen) (d.w.z., >de novo 10 mg BID>), nadat de eerste 26 proefpersonen ten minste 8 weken in Cohort 1 worden beoordeeld op werkzaamheid, farmacokinetiek en veiligheid. Raadpleeg paragraaf 1.4 van het protocol voor meer informatie over de motivering voor dosisselectie. Aan het einde van de inductiefase van 8 of 16 weken komen alleen proefpersonen met een samengestelde PUCAI-respons, bepaald door een afname van de PUCAI-score van >20 punten van de uitgangswaarde en een absolute PUCAI-score <35 , in aanmerking voor de onderhoudsfase van 44 weken van het onderzoek. Proefpersonen die geen samengestelde respons bereiken tijdens het inductiebezoek van week 8, krijgen inductie gedurende 8 bijkomende weken voor een totaal van 16 weken inductie. Proefpersonen die 8 extra weken inductie krijgen, de 16 weken inductie voltooien en een samengestelde respons bereiken zoals beoordeeld door een afname in de PUCAI-score van ≥ 20 punten en een PUCAI-score van <35 punten, komen in aanmerking om door te gaan in de onderhoudsfase van het onderzoek. In de onderhoudsfase wordt aan proefpersonen van >30 kg tofacitinib 5 mg BID toegewezen gedurende maximaal 44 weken met de mogelijkheid om de dosis te verhogen tot 10 mg BID als aan de criteria voor opflakking wordt voldaan. Proefpersonen van <30 kg krijgen tofacitinib 5 mg BID, equivalente dosis voor volwassenen, gedurende maximaal 44 weken, zonder mogelijkheid tot dosisverhoging. Proefpersonen die de onderhoudsfase voltooien, komen in aanmerking voor een verlengingsfase van 24 maanden. In de verlengingsfase krijgen alle proefpersonen 5 mg BID tofacitinib met de mogelijkheid tot dosisverhoging tot 10 mg BID voor proefpersonen van ≥ 30 kg als aan de criteria voor opflakking wordt voldaan. Dosisverhoging is een optie tijdens onderhoud en verlenging in geval van opflakking, zoals beschreven in Rubriek 5.10. Dosisverhoging van 5 mg BID naar 10 mg BID is enkel toegestaan voor deelnemers met een lichaamsgewicht van ≥ 30 kg

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke veiligheidsrisico's voor patiënten die met tofacitinib worden behandeld, zijn gebaseerd op de totaliteit van de gegevens, waaronder niet-klinische en klinische observaties, evenals veiligheidsrisico's die zijn gemeld voor andere beschikbare behandelingen waarvan de trajecten mogelijk overeenkomsten vertonen.

Veiligheidsbevindingen en mogelijke risico's die gepaard kunnen gaan met het gebruik van tofacitinib, zijn onder meer ernstige en andere belangrijke infecties zoals tuberculose, OI's en HZ, mogelijke maligniteiten, waaronder lymfoom en longkanker, en mogelijke gastro-intestinale (GI) perforaties.

Patiënten die tofacitinib krijgen, lopen mogelijk een verhoogd risico op NMSC, borstkanker, melanoom, prostaatkanker en alveesklierkanker

Op basis van niet-klinische gegevens bestaat de mogelijkheid dat tofacitinib effecten heeft op de zwangerschap en de foetus. Proefpersonen die een combinatie van anticonceptie gebruiken (oestrogeen en progesteron) en die voldoen aan de onderzoekscriteria voor een dosisverhoging omdat hun colitis ulcerosa erger werd, kunnen hun dosis niet verhogen naar 10 mg tweemaal daags vanwege een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie (bloedstolsel).

Cardiovasculaire ziekte, ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (waaronder hartaanvallen), GI-perforatie en ILD zijn ernstige comorbiditeiten voor sommige populaties waarin tofacitinib werd onderzocht en werden gemeld als mogelijke risico's in verband met andere DMARD-behandelingen.

Het risico op het ontwikkelen van een bloedstolsel in de longen (longembolie) of een bloedstolsel in de aderen van de armen of benen (diepe veneuze trombose) kan hoger zijn met tofacitinib.

Fracturen (gebroken botten) hebben zich ook voorgedaan bij patiënten die tofacitinib gebruikten.

Laboratoriumveranderingen die bij het orale gebruik van tofacitinib zijn waargenomen bij mensen, omvatten afnames in neutrofielentellingen, lymfocytentellingen en hemoglobinespiegels, verhogingen in serumcreatinine, totaal cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, transaminasen en creatinekinase. Herstel van laboratoriumveranderingen na stopzetting van de behandeling met tofacitinib is karakteristiek waargenomen.

Rekening houdend met de ziektelast en de on vervulde medische behoefte bij CU, de verwachte werkzaamheid van tofacitinib bij deze indicatie en het veiligheidsprofiel van dit middel uit de beschikbare gegevens bij ontstekingsziekte van de darm en de uitgebreidere gegevens uit de andere ontwikkelingsprogramma's voor tofacitinib, is de sponsor van mening dat de algehele risico-batenbeoordeling voor dit onderzoek gunstig is.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

Office F32120, Pfizer Inc. 500 Arcola Road
Collegeville PA 19426
US

Wetenschappelijk

Pfizer

Office F32120, Pfizer Inc. 500 Arcola Road
Collegeville PA 19426
US

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)

Proefpersonen moeten voldoen aan alle volgende inclusiecriteria om in aanmerking te komen voor deelname aan het onderzoek:

1. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedagtekend formulier van geïnformeerde toestemming en instemmingsformulier (indien van toepassing) waarmee wordt aangegeven dat de proefpersoon of wettelijk aanvaarde vertegenwoordiger/ouder(s)/wettelijke voogd werd(en) geïnformeerd over alle relevante aspecten van het onderzoek.
2. Jongens en meisjes van 2 tot <18 jaar met een minimum gewicht van 10 kg bij aanvang.
3. Proefpersonen met een klinische diagnose van CU gedurende ten minste 12 weken voorafgaand aan baseline en met een pathologierapport dat bevestigt dat de colonontsteking consistent is met CU op eender welk moment voorafgaand aan inschrijving. In de brondocumentatie (kan worden verkregen uit biopsieën die bij screening zijn uitgevoerd als er geen voorafgaand pathologisch rapport beschikbaar is) moet een biopsierapport aanwezig zijn dat de diagnose vóór het aanvangsbezoek ondersteunt. Daarnaast moet de brondocumentatie ook een rapport bevatten dat de ziekteduur en de omvang van de ziekte (bijv. proctosigmoiditis, linkszijdige colitis of pancolitis) documenteert op basis van een eerdere endoscopie.
4. Met CU gediagnosticeerde proefpersonen die jonger zijn dan 6 jaar moeten getest zijn op IBD ('inflammatory bowel disease' of ontstekingsdarmziekte) met erg vroege aanvang en moeten negatief testen voor monogene aandoeningen die gepaard gaan met IBD met erg vroege aanvang.
5. Proefpersonen met matig tot ernstig actieve CU zoals gedefinieerd (via screening endoscopie) door een Mayo-score van ≥ 6 , met een score voor rectale bloeding van ≥ 1 en een endoscopische subscore (Mayo) van ≥ 2 (beoordeeld door lokaal lezen). Na het baselinebezoek moet binnen 14 dagen een endoscopie worden uitgevoerd. Als de deelnemer een colonoscopie had met biopsieën die geen dysplasie of darmkanker vertoonden binnen 12 maanden voorafgaand aan baseline met passende documentering in de brondocumentatie, dan kan de

baseline-endoscopie colonoscopie (met of zonder willekeurige biopsieën) of flexibele sigmoïdoscopie (met of zonder willekeurige biopsieën) zijn). Er moeten echter gerichte biopsieën worden genomen als er tijdens endoscopie afwijkingen of klinisch zorgwekkende laesies worden waargenomen. Alle pathologierapporten moeten vóór inschrijving beschikbaar zijn in het brondocument.

Opmerking: de lokaal beoordeelde endoscopische subscore van Mayo wordt gebruikt om de Mayo score af te leiden om te bepalen of u in aanmerking komt.

6. Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)-score ≥ 35 bij baseline.

7. Geen voorgeschiedenis van dysplasie of colonkanker.

Er worden willekeurige biopsieën uitgevoerd tijdens de endoscopie bij screening. Bovendien worden er gerichte biopsieën uitgevoerd als er afwijkingen of klinisch zorgwekkende laesies worden waargenomen. Pathologie moet de afwezigheid van dysplasie, colonkanker of CMV colitis bevestigen.

8. Geen bewijs of voorgeschiedenis van onbehandelde of onvoldoende behandelde actieve of latente infectie met Mycobacterium tuberculosis (tbc) zoals gedefinieerd door het volgende:

- Een negatieve QuantiFERONTB* Gold Plus (QFT)-test uitgevoerd binnen 3 maanden voorafgaand aan of tijdens screening (zie rubriek 7.2.5.3.2 van het protocol). Een negatieve T SPOT.TB* (T-SPOT-test) of Mantoux/Purified Protein Derivative (PPD) tuberculinehuidtest kan alleen worden vervangen door de QFT Plus-test als het centrale laboratorium niet in staat is de test uit te voeren of niet kan bepalen of de resultaten positief zijn of negatief en als de medische begeleider van Pfizer hiervan wordt op de hoogte gebracht en zijn akkoord verleent op een case-by-case basis. [Proefpersonen met een voorgeschiedenis van een Bacille Calmette-Guérin (BCG)-vaccinatie moeten een negatieve QFT-test afleggen].
- Er wordt een röntgenopname aanbevolen van de borstkas zonder wijzigingen die duiden op actieve tbc-infectie zoals bepaald door een gekwalificeerd radioloog binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening en deze moet worden uitgevoerd overeenkomstig de lokale zorgstandaard of landspecifieke richtlijnen.
- Geen voorgeschiedenis van onbehandelde of onvoldoende behandelde latente of actieve tbc-infectie.

Opmerking: Als een deelnemer eerder een adequate therapiekuur heeft gekregen voor een latente (9 maanden met isoniazide in een gebied waar het percentage van primaire TB-multidrugresistentie $<5\%$ of een aanvaardbare alternatieve behandeling) of actieve (aanvaardbare combinatietherapie) TB-infectie, is geen QFT *G-test noch een PPD-test vereist. Een röntgenfoto van de borstkas kan worden gemaakt om te helpen bij het bepalen van de tbc-status, volgens lokale normen en/of in landen met een hoge incidentie van tbc (zie paragraaf 7.2.5.3.1 van het protocol). Om in aanmerking te komen voor het onderzoek, moet de röntgenfoto van de borstkas negatief zijn voor actieve tbc-infectie.

Documentatie van adequate behandeling voor tbc wordt verkregen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel.

Een proefpersoon die momenteel wordt behandeld voor actieve tbc-infectie wordt uitgesloten.

Een proefpersoon die momenteel wordt behandeld voor latente tbc-infectie kan

alleen worden ingeschreven met bevestiging van huidige incidentiepercentages van multidrugresistente tbc-infectie in het land of de regio, documentatie van een adequaat behandelingsregime en met voorafgaande goedkeuring van de opdrachtgever.

9. Proefpersonen die zich buiten de VS en de EU bevinden, moeten een inadequate respons hebben op of intolerant zijn voor ten minste één eerdere therapie die hieronder staat vermeld of een medische contra-indicatie hebben voor dergelijke therapieën:

- orale of intraveneuze (i.v.) corticosteroïden;
- azathioprine of 6-MP;
- TNF-remmers of anti-integrinetherapie.

10. Voor proefpersonen in de Verenigde Staten: onvoldoende respons op of intolerantie voor TNF-remmers.

11. Stabiele doses van de volgende therapieën voor CU voor een aangewezen tijd en gedurende het onderzoek (opmerking: De volgende therapieën voor CU zijn niet vereist, maar wel toegelaten, en deze moeten dan stabiel blijven voor de proefpersonen die ze nemen op het moment van de inschrijving):

- orale 5 Aminosalicylzuur (ASA) of sulfasalazine gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan baseline.
- orale corticosteroïden equivalent aan prednison ≤ 1 mg/kg tot maximaal 20 mg/dag of budesonide tot maximaal 9 mg/dag gedurende minstens 2 weken voorafgaand aan baseline.

12. Proefpersonen met gedocumenteerd bewijs afkomstig van een medisch professional dat zij 2 vaccinaties hebben ontvangen voor het varicella-zostervirus (VZV) of deelnemers met bewijs van eerdere blootstelling aan het VZV op basis van een positieve serologische test bij screening (bijv. VZV IgG Ab).

13. Bereid en in staat zijn om de geplande bezoeken, het behandelplan, de laboratoriumtesten en overige onderzoeksprocedures na te leven.

14. Er zijn geen anticonceptiemethoden vereist voor mannelijke proefpersonen aan dit onderzoek, aangezien de berekende veiligheidsmarge ≥ 100 keer is tussen de geschatte blootstelling van de moeder als gevolg van zaadoverdracht en het 'no observed adverse effect level' (NOAEL) voor ernstige manifestaties van ontwikkelingstoxiciteit in niet-klinische onderzoeken.

Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname als ze niet zwanger is of geen borstvoeding geeft en er minimaal 1 van de volgende voorwaarden van toepassing is:

- is geen vrouw in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) (zie definities in paragraaf 4.3.4.1 van het protocol).

OF

- Is een WOCBP en gebruikt een anticonceptiemethode die zeer effectief is (met een uitvalpercentage van $<1\%$ per jaar), zoals beschreven in paragraaf 4.3.4.2 van het protocol, tijdens de interventieperiode en gedurende ten minste

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen met een van de volgende kenmerken/aandoeningen worden niet in het onderzoek opgenomen:

1. Diagnose van onbepaalde colitis, geïsoleerde proctitis, microscopische colitis, infectieuze colitis, ziekte van Crohn of klinische bevindingen die duiden op de ziekte van Crohn.
2. Voorgeschiedenis van symptomatisch obstructieve intestinale vernauwingen of actieve ostomie.
3. Voorgeschiedenis van colectomie, omvangrijke resectie van de dunne darm (> 100 cm) of kortedarmsyndroom. Proefpersonen die in het ziekenhuis zijn opgenomen voor aan CU gerelateerde reden(en) binnen 2 weken voor het baselinebezoek anders dan voor de standaardzorg monitoring/observatie of het uitvoeren van een basislijn endoscopische procedure.
4. Alle factoren of klinische kenmerken die mogelijk verband houden met het risico op veneuze trombo-embolie (zie paragraaf 7.2.3 van het protocol, Risicofactorcontrole voor VTE) die het risico kunnen verhogen dat is geassocieerd met deelname aan het onderzoek of de toediening van de onderzoeksmedicatie of die de interpretatie van de onderzoeksresultaten kunnen verstoren en, naar het oordeel van de onderzoeker, de deelnemer ongeschikt maken voor deelname aan dit onderzoek.
5. Proefpersonen die eerder tofacitinib of een andere Janus Kinase-remmer hebben gekregen.
6. Proefpersonen die zijn gevaccineerd met of blootgesteld aan een levend of verzwakt vaccin:
 - Binnen 6 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel, OF
 - Bij wie een vaccinatie is gepland of die in huiselijk omgeving zijn blootgesteld aan deze vaccins tijdens de behandeling of gedurende 6 weken na stopzetting van het onderzoeksmiddel.
7. Proefpersonen die de volgende behandelingen krijgen:
 - AZA, 6*MP, methotrexaat (MTX) of thioguanine binnen 2 weken voorafgaand aan baseline.
 - Behandeling met infliximab binnen 2 weken voorafgaand aan baseline tenzij niet-waarneembare serumwaarden zijn gedocumenteerd na de laatste dosis infliximab voorafgaand aan baseline.
 - Behandeling met adalimumab binnen 4 weken voorafgaand aan baseline tenzij niet-waarneembare serumwaarden zijn gedocumenteerd na de laatste dosis adalimumab voorafgaand aan baseline.
 - Behandeling met golimumab binnen 4 weken voorafgaand aan baseline tenzij niet-waarneembare serumwaarden zijn gedocumenteerd na de laatste dosis golimumab voorafgaand aan baseline.
 - Behandeling met Ustekinumab binnen 6 weken voorafgaand aan baseline tenzij niet-waarneembare serumwaarden zijn gedocumenteerd na de laatste dosis ustekinumab voorafgaand aan baseline.
 - Interferonbehandeling binnen 8 weken voorafgaand aan baseline.

- Cyclosporine, mycofenolaat of tacrolimus binnen 4 weken voorafgaand aan baseline.
 - Intraveneuze (i.v.) corticosteroïden binnen 2 weken voorafgaand aan baseline.
 - Rectaal toegediende corticosteroïdenformules of 5 ASA binnen 1 week van de endoscopie bij screening.
 - Natalizumab binnen 1 jaar voorafgaand aan baseline.
 - Behandeling met vedolizumab binnen 6 weken voorafgaand aan baseline tenzij niet-waarneembare serumwaarden zijn gedocumenteerd na de laatste dosis vedolizumab voorafgaand aan baseline.
8. Onderzoeksgeneesmiddelen binnen 3 maanden na baseline. Andere anti-adhesiemoleculen binnen 5 halfwaardetijden voorafgaand aan baseline, tenzij niet-waarneembare serumwaarden zijn gedocumenteerd na de laatste dosis anti*adhesiemoleculen voorafgaand aan baseline.
9. Proefpersonen die eerder leukocytenafereze ontvingen, waaronder selectieve lymfocyt-, monocyt- of granulocyt-afereze, of plasma-uitwisseling binnen 6 maanden voorafgaand aan baseline.
10. Proefpersonen die verboden tegelijkertijd toegediende medicatie krijgen, met inbegrip van matige tot krachtige CYP3A-inductoren of -remmers (zie Bijlage 3 van het protocol) in de gespecificeerde tijdsperioden voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmedicatie of van wie verwacht wordt dat zij een van deze geneesmiddelen tijdens het onderzoek zullen krijgen.
- Voor matige tot krachtige CYP3A-inductoren, binnen 28 dagen of 5 halfwaardetijden, afhankelijk van wat langer duurt, voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmedicatie.
11. Proefpersonen die chronisch en frequent gebruik van antimotiliteitsmedicatie vereisen voor het onder controle houden van diarree (d.w.z. difenoxylaathydrochloride met atropinesulfaat of loperamide).
12. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van darmchirurgie, met inbegrip van cholecystectomie binnen 6 maanden voorafgaand aan baseline. Proefpersonen met appendectomie binnen 3 maanden voorafgaand aan baseline worden uitgesloten.
13. Proefpersonen met significant trauma of ingrijpende chirurgie binnen 4 weken van het screeningbezoek.
14. Proefpersonen met de volgende laboratoriumwaarden bij screening:
- Hemoglobinewaarde $<9,0$ g/dL;
 - Een absoluut aantal witte bloedcellen (WBC) van $<3,0 \times 10^9/L$ ($3000/mm^3$) of een absoluut aantal neutrofielen van $1,2 \times 10^9/L$ ($1200/mm^3$) of een absoluut aantal lymfocyten van $<0,75 \times 10^9/L$ ($750/mm^3$);
 - Trombocytopenie, zoals gedefinieerd door een aantal bloedplaatjes $<100 \times 10^9/L$ ($<100.000/mm^3$);
 - Geschatte glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) berekend door het centrale laboratorium met behulp van de Bedside Schwartz-formule (zie Bijlage 4 van het protocol);
 - Totale bilirubine, aspartaataminotransferase (ASAT) of alanineaminotransferase (ALAT) meer dan 1,5 keer de bovengrens van normaal.
- Opmerking: Bij proefpersonen met een voorgeschiedenis van het Gilbert-syndroom kan een directe bilirubine worden gemeten en komen ze in aanmerking voor de studie, op voorwaarde dat de directe bilirubine (ULN) is.

15. Proefpersonen met een positief ontlastingsonderzoek voor enterische pathogenen, pathogene ova of parasieten, of C. difficile-toxine bij screening. Raadpleeg het onderzoeksprotocol, rubriek 4.2, pagina 52-54, voor verdere exclusiecriteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	18-06-2024
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xeljanz
Generieke naam:	tofacitinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
CTIS	CTIS2023-509694-22-00
EudraCT	EUCTR2018-002378-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04624230
CCMO	NL75411.078.21