

Tofacitinib: laatste redmiddel voor patiënten met RCDII - een pilot study

Gepubliceerd: 20-02-2019 Laatst bijgewerkt: 15-05-2024

Evaluatie van effectiviteit bij patiënten met RCDII met persisterende of terugkerende vlokatrofie (Marsh III ABC) en aberrant IEL T-cellen (> 20% aIELS, geanalyseerd mbv flowcytometrie).

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Non-Hodgkin T-cel lymfomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52502

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TOF-RCDII

Aandoening

- Non-Hodgkin T-cel lymfomen
- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

(refractaire) coeliakie type II, glutenintolerantie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: KWF Kankerbestrijding; Nederlandse Coeliakie Vereniging

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: coeliakie, refractaire coeliakie type II, tofacitinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire effectiviteits eindpunten:

- Immunologische respons, gedefinieerd door:

vermindering van baseline in aberrante IELs (%) in verhouding tot totaal IELs, in duodenumbiopsen, in week 12, geanalyseerd m.b.v. flow cytometrie. Een vermindering van minstens 20% aberrante IELs wordt als significant beschouwd.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire effectiviteits eindpunten:

- Histologische respons, gedefinieerd door:

verbetering vanaf baseline in histologische scores voor coeliakie, zoals gedefinieerd door Marsh classificatie.

- Klinische respons: veranderingen vanaf baseline in klinische symptomen, geëvalueerd door:

ernst van diarree (geëvalueerd door Bristol Stoelgangsschaal), gastrointestinaal symptom rating scale (GSRS), celiac disease symptom diary (CDSD), door de patiënt gerapporteerde uitkomsten van de ziekte coeliakie (CeD-PRO).

Veiligheid van tofacitinib bij patiënten met RCDII.

Exploratieve eindpunten:

- Verandering in kwaliteit van leven bij gebruik van het middel tofacitinib, geevalueerd door vragenlijst (EQ-5D-5L)
- Immunologische veranderingen:
evalueren van veranderingen in immuun subsets in duodenumbipten en bloed voor/na behandeling met tofacitinib (single-cell CyTOF). Tevens het evalueren van histologische veranderingen in de dunne darm (IHC; Vectra; imaging CyTOF).
- In vitro tofacitinib assay:
Voorspelbaarheid van tofacitinib behandeling met behulp van een in vitro assay (FACS) vs. in vivo immunologische respons (zie primaire uitkomstmaat, vermindering van baseline in aberrante IELs).
- Farmacokinetiek analyse:
evaluatie van tofacitinib absorptie na orale inname (HPLC-MS/MS assay in het bloed).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Behandeling van patiënten met RCDII is niet optimaal en 5-jaars overleving valt onder de 60%. De meeste behandelingen zijn niet effectief en 50% van de patiënten met RCDII ontwikkelt een enteropathie-geassocieerd T-cel lymfoom (EATL), waarbij de 5-jaars overleving zelfs onder de 20% valt. Het hoge risico op deze maligne transformatie maakt het noodzakelijk om nieuwe therapieën te ontwikkelen voor RCDII. Tofacitinib is een small-molecule drug en inhibeert een breed spectrum van pro-inflammatoire cytokines, waaronder IL-15, IL-2 en IL-21. Deze cytokines worden verantwoordelijk gehouden voor de proliferatie van de aberrante intra-epitheliale lymfocyten (IELs) die de bron zijn van deze maligniteit. Oftewel, tofacitinib blokkeert proliferatie van deze maligne lymfocyten, waarmee het een aantrekkelijk geneesmiddel is voor de behandeling van patiënten met RCDII. In deze pilot study zullen er 5 patiënten met RCDII worden geïncludeerd waarbij er wordt gekeken naar de effectiviteit en veiligheid van tofacitinib bij deze patientengroep. De beoogde toepassing is om

patienten met RCDII te behandelen met tofacitinib en daarmee de overlevingskansen van deze patientengroep te verbeteren.

Doel van het onderzoek

Evaluatie van effectiviteit bij patienten met RCDII met persisterende of terugkerende vlokatrofie (Marsh III ABC) en aberrant IEL T-cellen (> 20% aIELS, geanalyseerd mbv flowcytometrie).

Onderzoeksopzet

Fase II, open-label, mono-center, pilot study

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tofacitinib 10mg tweemaal daags, oraal ingenomen, voor 12 weken

Inschatting van belasting en risico

Het doel van deze studie is om te kijken naar effectiviteit van tofacitinib bij patienten met RCDII, een premaligne ziekte waarvoor geen goede therapie is. Potentiele kandidaten voor deze studie zijn RCDII patienten die op eerdere behandeling, zoals cladribine, zijn gefaald. Onze hypothese is dat door behandeling van RCDII patienten met tofacitinib, we tot betere uitkomstmaten komen en patienten betere overlevingskansen hebben. Er zijn bekende bijwerkingen van tofacitinib, met name een verhoogd risico op infecties, waarvoor patienten worden gemonitord en de polikliniek elke 1-2 weken zullen bezoeken in een behandelingsperiode van 12 weken. Tijdens de meeste bezoeken zal bloed worden afgenomen en een gericht lichamelijk onderzoek worden verricht. Tevens moeten patiënten gedurende 16 weken elke dag één vragenlijst invullen van 10-sec over de vorm van hun ontlasting; twee vragenlijsten van 2 minuten over hun gezondheid die dag; wekelijks nog een uitgebreide vragenlijst van 5 minuten over hun gezondheid. Tevens moet er een aantal keer tijdens een visite een 5-min vragenlijst worden ingevuld over de kwaliteit van leven. Alles bij elkaar genomen is dit een korte geneesmiddelen studie waarbij 12 weken lang wordt behandeld en waarbij er intensief wordt gemonitord. Hierbij willen wij benadrukken dat de potentiele kandidaten voor deze studie, RCDII patienten die zijn gefaald op andere therapie(en).

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Boelelaan 1118
AMSTERDAM 1081 HZ
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Boelelaan 1118
AMSTERDAM 1081 HZ
NL

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. Volwassen patienten (≥ 18 jaar oud)
2. Getekend informed consent
3. Diagnose van RCDII
4. Het volledig volgen van een glutenvrij dieet in de afgelopen 6 maanden voorafgaand aan de screening. Patiënten moeten er ook mee akkoord gaan om zich aan dit glutenvrije dieet te houden voor de duur van de studie.
5. Bij vrouwelijke patiënten in vruchtbare periode: adequate contraceptie, tot 4 weken na de laatste dosis tofacitinib.
6. Labwaardes:
 - b) Totaal WBC $> 0.75 \times 10^9/L$ (i.e. $> 750/mm^3$)
 - c) Hemoglobine $> 5.5 \text{ mmol/L}$ (i.e. 8.86 g/dL)

- d) Absolute neutrophil count $> 1 \times 10^9 / L$ (i.e. > 1000 cells/mm³.)
- e) Geschatte eGFR $> 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ using the Cockcroft-Gault equation.
- h) Trombocyten $> 50 \times 10^9/L$ (i.e. 50000/mm³)
- 7. PET/CT-scan zonder tekenen/abnormaliteiten suggestief voor EATL in de afgelopen 3 maanden.
- 10. Bereidheid en mogelijkheid om te voldoen aan de onderzoeksprocedures.
- 11. Bereidheid om terug te keren voor alle onderzoeksbezoeken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Diagnose van RCDI, EATL
2. Aanwezigheid van een de volgende diagnoses:
 - a) Ernstige infectie voorafgaand aan screening (infecties waarvoor hospitalisatie plaatsvindt en waarvoor systemische behandeling wordt gegeven of opportunistische infecties. Specifieke aandacht voor behandeling met ketoconazol en fluconazol (en andere CYP3A4 metabolizers)).
 - b) Actieve tuberculose (TBC)
 - c) Onbehandelde of inadequaat behandelde, latente TBC
 - d) Voorgeschiedenis in afgelopen 3 jaar van opportunistische infecties die typisch worden gezien bij immuungecompromitteerde patiënten, zoals systemische candida infecties.
 - e) Ernstige leverinsufficiëntie (Child Pugh Score 10-15)
3. Positieve Hep B of Hep C test resultaten t.t.v. screening.
4. Vaccinatie met levende, verzwakte vaccines (zoals varicella zoster vaccin, gele koorts of oraal buikstijfing vaccin), 2 weken voorafgaand aan de eerste inname van tofacitinib.
5. Voorgeschiedenis van significante immuunsuppressie:
 - a) Beenmergtransplantatie minder 6 maanden voorafgaand aan baseline.
 - b) Potente systemische immuunsuppressiva (e.g. azathioprine, in tijdperiodes specifiek per medicijn) voor baseline.
6. Patiënten die moderate/potente CYP3A inducers of inhibitors zijn in specifieke tijdsperiodes voorafgaand aan het ontvangen van de eerste dosis van het onderzoeksmedicijn.
7. Screening 12-afleidingen ECG die klinische relevante abnormaliteiten zijn leiden die de veiligheid van de participant dan wel interpretatie van studieresultaten in gevaar kunnen brengen.
8. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van klinisch significante ziekte die naar mening van de onderzoeker, de deelname en follow-up van de participant in de klinische trial zou kunnen verstoren of de participant onnodig in gevaar zou kunnen brengen. (e.g. ongecontroleerde cardiale ziektes, ongecontroleerde/chronische long-, nier-, endocriene, hematologische, gastrointestinale, immunologische, dermatologische, neurologische of psychiatrische dysfunctie.
- i. Specifieke aandacht voor risicofactoren op een longembolie, zoals:

gebruik van hormonale anticonceptie, hartfalen, eerdere veneuze trombo-embolie, erfelijke stollingsziekte, maligniteit, patiënten die een grote operatie krijgen.

9. Voorgeschiedenis van medicijn- of alcoholmisbruik dat ervoor zou kunnen zorgen dat de participant niet het vermogen heeft om te voldoen aan het onderzoeksprotocol.

10. Voorgeschiedenis van klinisch significante overgevoeligheid voor het onderzoeksmedicijn of een van de hulpstoffen in het medicijn.

11. Vrouwen die zwanger zijn, zwanger worden of borstvoeding geven.

12. Participatie in een ander geneesmiddelenonderzoek in de laatste 30 dagen/ 5 halfwaardetijden van dat medicijn.

13. Elke andere additionele reden die de veiligheid van de potentiële kandidaat in gevaar zou kunnen brengen, naar mening van de onderzoeker.

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	20-11-2019
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	tofacitinib
Generieke naam:	tofacitinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2022
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

ID: 25125

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2018-001678-10-NL
CCMO	NL65853.029.18
OMON	NL-OMON25125

Resultaten

Einddatum onderzoek:	01-06-2023
Totaal aantal deelnemers:	4