

Farmacokinetische en Farmacodynamische Biomarkers van de behandeling met Janus-kinaseremmer bij patiënten met Colitis Ulcerosa (PROPHETIC-onderzoek)

Gepubliceerd: 21-02-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

De doelen van deze studie, in patiënten met matige tot ernstige actieve CU die behandeld worden met JAKi volgens standaardzorg, zijn om de volgende te evalueren (in volgorde van belangrijkheid), zowel voor JAKi als een medicijnklasse alsook voor...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmsstelselaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON54935

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PROPHETIC Study

Aandoening

- Maagdarmsstelselaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Colitis ulcerosa, inflammatoire darmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alimentiv B.V.

Overige ondersteuning: Alimentiv

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colitis Ulcerosa, Inflammatoire darmziekten, PD biomarkers, PK biomarkers

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Zie "doelstellingen".

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Colitis Ulcerosa (CU) is een chronische inflammatoire darmziekte (IBD) die gekarakteriseerd wordt door ongepaste immuun reacties van de mucosa. Janus kinase (JAK) eiwitten (JAK1, JAK2, JAK3) en Tyrosine kinase (Tyk2) zijn betrokken bij inflammatoire mechanismen door associaties met intracellulaire domeinen van cytokine receptoren. JAK1 en JAK3 zijn geassocieerd met vele T-cel gemedieerde cytokinen en zijn gelinkt aan IBD. JAK's fosforyleren de *signal transducers and activators of transcription* (STATs) en moduleren daarmee gen expressie. Minstens 7 verschillende STATs zijn betrokken in het JAK-STAT mechanisme, maar STAT3 lijkt het meest gefosforyleerd te zijn in IBD, gebaseerd op studies in een muismodel en patiënten met IBD.

Janus kinase remmers (JAKi) zijn een nieuwe klasse van medicijnen met kleine moleculen die effect hebben op 1 of meerdere JAK receptoren en de fosforylatie-gemedieerde activatie van STAT eiwitten remmen, wat uiteindelijk leidt tot een remming van gen expressie die de immuun cel activatie en pro-inflammatoire cytokine respons (inclusief interleukin [IL]-6, IL-23, IL-13, IL-15 en interferon [IFN]γ) mediëren. Daarom kan remming van immuun mechanismen door JAKi potentieel leiden tot een hoger risico op toxiciteit en/of negatieve effecten zoals bewezen is door een verhoogd risico op infecties bij patiënten met reumatoïde artritis of psoriasis die behandeld zijn met JAKi. Op dit moment is tofacitinib de enige JAKi die goedgekeurd is door de Food and

Drug Administration (FDA) en het Europese Medicijn Agentschap (EMA) voor de behandeling van patiënten met actieve CU. Andere kleine moleculen, zoals JAK1 selectieve remmers (filgotinib, upadacitinib) en de pan-JAK remmer (TD-1473) zijn op dit moment in ontwikkeling voor CU.

Doel van het onderzoek

De doelen van deze studie, in patiënten met matige tot ernstige actieve CU die behandeld worden met JAKi volgens standaardzorg, zijn om de volgende te evalueren (in volgorde van belangrijkheid), zowel voor JAKi als een medicijnklasse alsook voor elke JAKi afzonderlijk:

1. Om de voorspellende fecale, bloed- en weefsel biomarkers (bij baseline) te identificeren die geassocieerd zijn met verandering van baseline in UC-100-score aan het eind van inductie therapie volgens standaardzorg en na week 24.
2. Om de farmacodynamische (PD) fecale, bloed- en weefsel biomarkers (verandering in variabelen van baseline tot week 4 en/of aan het eind van inductie therapie volgens standaardzorg) te identificeren die geassocieerd zijn met verandering van baseline in UC-100-score aan het eind van inductie therapie volgens standaardzorg en na week 24.
3. Om een fecale, bloed- en weefsel biomarker handtekening te identificeren als een maat voor verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in UC-100-score aan het eind van inductie therapie volgens standaardzorg en na week 24.
4. Om te bepalen of darmweefsel gefosforyleerde signaaltransducers en activatoren van transcriptie (pSTAT) aan het eind van inductie therapie volgens standaardzorg en na week 24 correleren met verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in UC-100 score aan het eind van inductie therapie volgens standaardzorg en na week 24, respectievelijk.
5. Om een tijd-concentratie profiel van JAKi in stabiele toestand in fecale, serum en weefsel monsters te bepalen.
6. Om een correlatie te evalueren van blootstelling aan JAKi tussen fecale, serum en weefselmonsters aan het eind van inductie therapie volgens standaardzorg en na week 24.
7. Om de blootstelling-response relatie te ontdekken van JAKi met blootstelling gemeten in fecale, serum en weefselmonsters en respons gedefinieerd als weefsel PD markers aan het eind van inductie therapie volgens standaardzorg en na week 24.
8. Om een blootstelling-respons model van JAKi te ontwikkelen om de relaties te karakteriseren tussen lokale en systemische medicijn blootstelling en klinische, endoscopische, histologische, of biologische respons op therapie.
9. Om mogelijke demografische en ziekte factoren te identificeren die de meest relevante JAKi blootstelling-respons relaties beïnvloeden en bepalen van de doel drempelwaarde van systemische blootstelling geassocieerd met relevante klinische, endoscopische, histologische en/of biologische uitkomsten aan het eind van inductie therapie volgens standaardzorg en na week 24.
10. Om het aantal ziekenhuisopnames op lange termijn, het aantal operaties en het gebruik van corticosteroïden tot 2 jaar na het starten van de behandeling

met JAKi te evalueren en het identificeren van baseline of vroege biomarker-handtekeningen die verband houden met deze resultaten van langdurig gebruik van middelen voor de gezondheidszorg.

11. Om bijwerkingen en klinische, endoscopische en histologische respons en remissie percentages te meten voor JAKi in een "echte" populatie.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, prospectieve, cohortstudie van JAKi therapie-responsiviteit bij patiënten met matige tot ernstige actieve UC. Een gemakssteekproef van ongeveer 40 deelnemers per JAKi zullen worden geïnccludeerd in studie centra in Noord Amerika en Europa. Het onderzoek bestaat uit 2 delen, waaronder een initiële periode van 24 weken standaardzorg waarbij fecale, bloed- en darmmonsters (deel 1) worden verzameld en een langere observatieperiode van maximaal 2 jaar (deel 2).

Inschatting van belasting en risico

Deze studie zal onderzoeken hoe JAKi in het lichaam werkt bij patiënten met colitis ulcerosa. Tevens willen we de algemene kennis van het medicijn en de ziekte vergroten. Er zullen ook bipten, bloed en ontlasting worden verzameld om te onderzoeken of de biomarkers hierin veranderen of beïnvloedt worden door JAKi. Al deze informatie zal bijdragen aan de ontwikkeling voor de behandeling van patiënten met colitis ulcerosa.

Contactpersonen

Publiek

Alimentiv B.V.

Hullenbergweg 278 - 308
Amsterdam 1101 BV
NL

Wetenschappelijk

Alimentiv B.V.

Hullenbergweg 278 - 308
Amsterdam 1101 BV
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. 18 jaar of ouder
2. Mannelijke of niet-zwangere, niet-lacterende vrouwen
3. Diagnose UC voor op z*n minst 3 maanden voor de screening
4. Matige tot ernstige actieve UC (totale MCS * 6), met objectief bewijs van ontsteking gedefinieerd door een Mayo endoscopische subscore (MES) * 2 en een ziekte ontwikkeling > 15 cm vanaf de anus.
5. Arts heeft het plan om JAKi toe te dienen voor op z*n minst 8 weken inductie therapie, als onderdeel van *Standard of Care*/standaardzorg.
6. Documentatie van een negatief test resultaat voor tuberculose in de voorgaande 12 maanden, of via de routinematige klinische praktijk.
7. In staat zijn om volledig deel te nemen aan alle aspecten van deze klinische studie, inclusief de verzameling van weefsel biopten.
8. Schriftelijke geïnformeerde toestemming moet worden verkregen en gedocumenteerd

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Diagnose van ziekte van Crohn of ongedefinieerde colitis
2. Een actieve, serieuze infectie, ook gelokaliseerde infecties
3. Een gelijktijdige toediening van een biologische therapie voor UC of krachtige immunosuppressiva zoals azathioprine en cyclosporine. Participanten met voorgaande blootstelling aan deze behandelingen zullen een gedegen wash-out periode moeten ondergaan volgens de lokale richtlijnen alvorens ze starten met JAKi, rekening houdend met de routinematige klinische praktijk.
4. Hematologie laboratorium resultaten (b.v. absolute lymfocyt telling,

absolute neutrofiel telling en hemoglobine waarden) die de product label contra-indiceren.

5. De tijd tussen een levende vaccinatie en de start van JAKi therapie moet in overeenstemming zijn met de huidige vaccinatierichtlijnen met betrekking tot immunosuppressiva

6. Een ernstige onderliggende ziekte anders dan UC die naar het oordeel van de onderzoeker het vermogen van de patiënt om volledig aan het onderzoek deel te nemen kan verstoren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 25-08-2020

Aantal proefpersonen: 13

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Jyseleca

Generieke naam: Filgotinib

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Rinvoq

Generieke naam: Upadacitinib

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Xeljanz

Generieke naam: Tofacitinib
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2021
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2019-003780-21-NL

NCT04576000

NL71601.018.20