

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van CP-690,550 als onderhoudsbehandeling bij proefpersonen met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Crohn.

Gepubliceerd: 27-12-2011 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Het primaire doel van deze studie is om de effecten van tofacitinib te schatten met betrekking tot het handhaven van een klinische respons of het in remissie blijven van proefpersonen met matige tot ernstige ziekte van Crohn, die eerder een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41338

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

A3921084 - Ziekte van Crohn (9002/0096)

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische ontstekingsziekte van de darm, Ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Farmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 2b, placebo-gecontroleerd, Tofacitinib, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De proportie van proefpersonen bij wie in week 26 een klinische respons ≥ 100 gehandhaafd is gebleven, zoals gedefinieerd door een afname van de CDAI-score met ten minste 100 punten ten opzichte van de uitgangswaarde in studie A3921083, of die in klinische remissie zijn, zoals gedefinieerd door een CDAI-score van minder dan 150.

Secundaire uitkomstmaten

- De proportie van proefpersonen bij wie een klinische respons ≥ 100 gehandhaafd is gebleven of die in klinische remissie zijn in week 4, 8, 12, 20 en 26 ten opzichte van de uitgangswaarde in studie A3921083.
- De proportie van proefpersonen bij wie ten minste een klinische respons ≥ 100 gehandhaafd is gebleven in week 4, 8, 12, 20 en 26.
- De proportie van proefpersonen in klinische remissie in week 4, 8, 12, 20 en 26.
- De proportie van proefpersonen in klinische remissie in week 4, 8, 12, 20 en 26 uit alle proefpersonen die bij aanvang van de onderhoudsstudie in klinische

remissie waren.

- De proportie van proefpersonen in duurzame klinische remissie in de onderhoudsfase. Duurzame klinische remissie is gedefinieerd als zowel in week 20 als in week 26 in remissie zijn.
- De proportie van proefpersonen die in de onderhoudsfase een duurzame klinische respons bereiken. Een duurzame klinische respons is gedefinieerd als ten minste een klinische respons ≤ 100 in zowel week 20 als week 26 ten opzichte van de uitgangswaarde in studie A3921083.
- CDAI-scores in de loop der tijd en verandering van CDAI-scores ten opzichte van de uitgangswaarde.
- De tijd tot een terugval. Een terugval is gedefinieerd als een toename van de CDAI > 100 punten ten opzichte van de uitgangswaarde in de onderhoudsfase en een CDAI-score > 220 punten.
- De proportie van proefpersonen die in week 26 van de onderhoudsfase een steroïdevrije klinische remissie hebben bereikt van de proefpersonen die bij aanvang van het onderzoek steroïden krijgen.
- Serum-CRP en fecaal calprotectine in de loop der tijd en verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van CRP en fecaal calprotectine.
- Plasmaconcentraties van tofacitinib .

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tofacitinib wordt ontwikkeld voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige ziekte van Crohn. De ziekte van Crohn is een chronisch

recidiverende, transmurale ontstekingsziekte die het hele maag-darmstelsel kan aantasten en het vaakst in het ileum en colon is gelokaliseerd (40%) of enkel in de dunne darm (30%) of het colon (25%). Hoewel de oorzaak van de ziekte van Crohn nog niet bekend is, is de meest waarschijnlijke pathogenese een gebrekkige immuunregulatie bij genetisch vatbare patiënten, die tot een verhoogde activiteit (up-regulatie) van macrofagen en Th1-lymfocyten leidt en tot de productie van een overmaat aan cytokinen, interleukinen en chemokinen, die alle tot heftigere ontsteking, slechtere wondgenezing en weefselschade kunnen leiden. Steeds meer bewijs maakt het aannemelijk dat up-regulatie van een aantal cytokinen die in hun signaaltransductieroute van de gemeenschappelijke gammadeten gebruikmaken, een rol speelt in de pathogenese van inflammatoir darmlijden.

Momenteel biedt geen enkele beschikbare farmacologische therapie genezing voor de ziekte van Crohn en is het behandeldoel om een remissie te induceren en vervolgens in stand te houden. Ondanks de beschikbare behandelopties is er nog steeds een grote on vervulde behoefte, omdat er veel patiënten zijn bij wie het niet lukt om een klinische remissie te bereiken of die bij voorzetting van het medicatiegebruik een duidelijk verlies van de werkzaamheid ervaren. Ook chirurgie is niet curatief en vaak keert de ziekte later terug. Er bestaat dan ook behoefte aan een innovatieve behandeling die de werkzaamheid van de momenteel gebruikte middelen overtreft, maar minder toxiciteit en een handigere toedieningsweg heeft.

Tofacitinib is een krachtige, selectieve remmer van de JAK-familie van kinasen en blokkeert daardoor de signalering die tot stand komt via de gemeenschappelijke gammadeten bevattende receptoren van verscheidene cytokinen die een essentieel onderdeel van de activering, proliferatie en functie van lymfocyten vormen: remming van deze signaleringsroute door tofacitinib zou dan ook tot modulatie van meerdere aspecten van de immuunrespons kunnen leiden en is daarmee een innovatieve therapeutische aanpak voor de behandeling van de ziekte van Crohn.

Het primaire doel van deze studie is om de effecten van tofacitinib te schatten met betrekking tot het handhaven van een klinische respons of het in remissie blijven van proefpersonen met matige tot ernstige ziekte van Crohn, die eerder een klinische respons of remissie hebben bereikt in inductiestudie A3921083 . Zie hoofdstuk 1 van het protocol (inleiding) voor meer informatie.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om de effecten van tofacitinib te schatten met betrekking tot het handhaven van een klinische respons of het in remissie blijven van proefpersonen met matige tot ernstige ziekte van Crohn, die eerder een klinische respons of remissie hebben bereikt in inductiestudie A3921083.

Secundaire doelen

- Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van tofacitinib als onderhoudsbehandeling voor patiënten met actieve ziekte van Crohn.
- Schatten van het effect van tofacitinib als onderhoudsbehandeling op de frequentie van klinische remissie, duurzame remissie en duurzame respons bij patiënten met de ziekte van Crohn.
- Evalueren van de farmacokinetiek van tofacitinib als onderhoudsbehandeling bij patiënten met matige tot ernstige ziekte van Crohn.
- Evalueren van het effect van tofacitinib als onderhoudsbehandeling op de kwaliteit van leven bij patiënten met matige tot ernstige ziekte van Crohn.
- Evalueren van het effect of tofacitinib als onderhoudsbehandeling op CRP en fecaal calprotectine.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase IIb, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, dosisbepalende, multicentrische studie met parallelgroep bij proefpersonen met de ziekte van Crohn, die de dubbelblinde inductiebehandeling in studie A3921083 hebben afgemaakt en die in week 8 een klinische respons ≥ 100 en/of klinische remissie (CDAI < 150) hebben bereikt. Deze studie bestaat uit een dubbelblinde behandelingsperiode van 26 weken en een follow-upperiode van 4 weken.

De geschiktheid van de proefpersonen voor studie A3921084 wordt bepaald op basis van de studiegegevens die bij het week 8-bezoek van studie A3921083 worden verkregen. Proefpersonen die na voltooiing van de 8 weken durende inductiebehandeling in studie A3921083 een klinische respons ≥ 100 en/of klinische remissie (CDAI < 150) hebben bereikt en die aan alle andere inclusie-/exclusiecriteria voldoen, worden willekeurig aan een van de drie behandelingen (CP-690,550 10 mg b.i.d., 5 mg b.i.d. of placebo b.i.d.) toegewezen, met een allocatieverhouding van 1:1:1. De proefpersonen worden gestratificeerd conform de toegewezen behandeling en de mate van klinische respons (remissie of geen remissie) tijdens studie A3921083.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen worden willekeurig aan een van de drie behandelingen (tofacitinib 10 mg b.i.d., 5 mg b.i.d. of placebo b.i.d.) toegewezen, met een allocatieverhouding van 1:1:1. De proefpersonen worden gestratificeerd conform de toegewezen behandeling en de mate van klinische respons (remissie of geen remissie) tijdens studie A3921083. De proefpersonen krijgen gedurende 26 weken dubbelblinde behandeling. Het onderzoeksgeneesmiddel en de placebo worden geleverd in de vorm van tabletten en aan de patiënten zal worden gevraagd om tweemaal per dag 2 tabletten oraal in te nemen. Zie rubriek E4 van dit ABR-formulier voor de procedures die de proefpersonen zullen ondergaan.

Inschatting van belasting en risico

De onvervulde medische behoefte van patiënten met de ziekte van Crohn, de verwachte werkzaamheid van tofacitinib bij deze indicatie en het veiligheidsprofiel van de verbinding die uit de fase II/III-programma's bij RA en andere indicaties is komen bovendien, impliceren dat CP-690,550 een innovatief anti-inflammatoir werkingsmechanisme heeft, dat naar verwachting mogelijk doeltreffend zal zijn in de behandeling van de ziekte van Crohn. De voordelen voor de proefpersonen die aan deze studie deelnemen, zijn dat de ziekteactiviteit misschien onder controle wordt gebracht door een verbetering van de symptomen (defecatiefrequentie, buikpijn) en het algemene welbevinden. Ook kan het voor alle proefpersonen een voordeel zijn dat ze informatie krijgen over hun gezondheidsstatus op grond van de onderzoekstesten en medische beoordelingen, en dat hun inflammatoire darmziekte nauwgezet wordt gemonitord.

De risico's die met tofacitinib verband houden, zijn gelijk aan de risico's die met het gebruik van andere immunosuppressiva verband houden, met inbegrip van een mogelijk verhoogd risico op infecties. Een afname van het aantal witte bloedcellen, en vooral van de neutrofielen, en een daling van het hemoglobine zijn waargenomen. Deze effecten waren meestal licht tot matig, en na het staken van de behandeling keerden de waarden weer terug naar normaal. In eerdere studies met tofacitinib werd ook een verhoogde spiegel van het LDL- en HDL-cholesterol gerapporteerd, waarbij de verhouding van het totale en HDL-cholesterol gelijk bleef. De implicaties die deze veranderingen op de lange termijn voor het cardiovasculaire risico hebben, zijn op dit moment niet bekend. Tevens werden in eerdere studies lichte verhogingen van de waarden van het serumcreatinine en de serumtransaminasen gezien. Na het staken van de behandeling keerden deze waarden doorgaans weer terug naar normaal. Infecties, anemie en neutropenie zijn alle consistent met de farmacologie van tofacitinib als een krachtige remmer van JAK3 met gekruiste remming van JAK1 en matige selectiviteit voor JAK2. Hypothetische veiligheidsrisico's die met het gebruik van tofacitinib verband houden, zijn een verhoogd risico op lymfomen en lymfoproliferatieve aandoeningen, maligniteit en teratogeniteit.

Men is van mening dat de beschikbare gegevens over de potentiële en geïdentificeerde risico's van tofacitinib klinische studies bij patiënten met de ziekte van Crohn niet uitsluiten, en door een goede screening voorafgaand aan de inclusie en een nauwgezette veiligheidsmonitoring worden de risico's geminimaliseerd. Daarom wordt de algehele risico-batenbeoordeling voor deze studie als positief beschouwd.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

Arcola Rd 500
Colegeville, PA 19426
US

Wetenschappelijk

Pfizer

Arcola Rd 500
Colegeville, PA 19426
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)

- Proefpersonen die aan de inclusiecriteria van de studie voldoen en die het week 8-bezoek van inductiestudie A3921083 hebben voltooid.
- Proefpersonen die in studie A3921083 een klinische respons -100 (afname van de CDAI met 100 punten) en/of klinische remissie ($\text{CDAI} < 150$) hebben bereikt.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten vóór de opname in de studie een negatieve zwangerschapstest hebben.;Inclusie criteria van de A3921083 study:
 - Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen die bij de screening 18 tot 65 jaar zijn.
 - Proefpersonen met de klinische diagnose *ziekte van Crohn* gedurende ten minste 6 maanden voor de screening.
 - Proefpersonen met actieve, matige tot ernstige ileale, ileocolische of colische ziekte van Crohn, gedefinieerd als een uitgangsscore voor de Crohn*s Disease Activity Index (CDAI) van

220-450 bij aanvang van het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Proefpersonen die in de A3921083-studie een ernstige protocolschending (zoals bepaald door de sponsor) hebben gehad.
- Feceskwab/toxinetest die op de aanwezigheid van een pathogene infectie wijst tenzij de patient een volledige behandeling heeft ondergaan of als de behandeling nog loopt, klinisch is goedgekeurd door de onderzoeker.
- Aanwezigheid van (lekkende) fistulae, intra-abdominaal, of vocht in het perineum, of abces (MRI is niet nodig voor deelname aan het onderzoek tenzij klinisch geïndiceerd).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-10-2014
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-Tofacitinib

Generieke naam: -

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-12-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2011-001754-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01393899
CCMO	NL38428.091.11