

# Een verkennend onderzoek van de veranderingen in histologie, immunologie en microbiom van de dikke darm bij patiënten die behandeld worden met tofacitinib i.v.m. matige tot ernstige colitis ulcerosa.

Gepubliceerd: 01-06-2017 Laatst bijgewerkt: 15-05-2024

Dit is een exploratieve studie met als doel veranderingen in inflammatie van het colon te evalueren na 8 weken behandeling met tofacitinib (XELJANZ) 10 mg BID in patiënten met matige tot ernstige CU.

<b>Ethische beoordeling</b>	Goedgekeurd WMO
<b>Status</b>	Werving gestopt
<b>Type aandoening</b>	Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen
<b>Onderzoekstype</b>	Interventie onderzoek

## Samenvatting

### ID

NL-OMON47601

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

TOFA-histo

### Aandoening

- Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen

### Synoniemen aandoening

Inflammatoire darmziekten

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Academisch Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Pfizer

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Colitis ulcerosa, tofacitinib

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Om de effectiviteit van tofacitinib gedurende 8 weken (2x 5 mg 2dd) te evalueren in het verminderen van histologische ontstekingsparameters in bipten van patiënten met matige tot ernstige CU, zullen wij de volgende metingen verrichten:

De gemiddelde verandering in infiltraten op week 8 in 2 colon bipten zullen worden gescoord door een onafhankelijke GE patholoog volgens de Robarts Histopathology Index [Mosli, Gut, 2015] en de Geboes index [Geboes, Gut, 2000.]

### Secundaire uitkomstmaten

- De gemiddelde verandering in symptomen, gemeten met de Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) op week 0, 2, 4 en 8.
- De gemiddelde verandering in serum CRP en fecal calprotectine na behandeling met tofacitinib gedurende 8 weken.
- Gemiddelde verbetering van endoscopische ziekteactiviteit, gemeten met de Mayo endoscopische score. Het percentage van patiënten bij wie mucosale heling (Mayo 0/1) wordt vastgesteld na 8 weken behandeling met tofacitinib. Het percentage van patiënten bij wie er sprake is van endoscopische remissie na

8 weken behandeling met tofacitinib. Endoscopische remissie is gedefinieerd als een Mayo endoscopische subscore van 0.

- De incidentie en ernst van bijwerkingen tot 84 dagen na start van de behandeling.

- Het percentage van patiënten bij wie er sprake is van klinische respons op week 8. Klinische respons is gedefinieerd als een afname van de baseline Mayo score met tenminste 3 punten en tenminste 30 procent, met een begeleidende afname in de subscore voor rectaal bloedverlies met tenminste 1 punt of een absolute subscore voor rectaal bloedverlies van 0 of 1 punt.

- Het percentage van patiënten in klinische remissie op week 8. Klinische remissie is gedefinieerd als een totale Mayo score van 2 punten of lager, waarbij de individuele score niet hoger is dan 1 punt.

- Het percentage van patiënten in symptomatische remissie op week 8. Symptomatische remissie is gedefinieerd als een totale Mayo score van 2 punten of lager, waarbij de individuele score niet hoger is dan 1 punt, en zowel de score voor rectaal bloedverlies als de score voor de frequentie van de stoelgang 0 zijn.

- Het percentage van patiënten bij wie sprake is van diepe remissie op week 8. Diepe remissie is gedefinieerd als een totale Mayo score van 2 punten of lager, waarbij de individuele score niet hoger is dan 1 punt, en de endoscopische

score en de score voor rectaal bloedverlies beiden 0 zijn.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

De pan-JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550; XELJANZ) wordt momenteel ontwikkeld voor diverse immuun-gemedieerde ziekten, zo ook voor colitis ulcerosa (CU). Een fase 2 studie toonde aan dat behandeling van matige tot ernstige CU met tofacitinib klinische respons en remissie induceerde in patiënten [Sandborn, 2012]. Het middel is sindsdien in twee fase 3 inductie studies onderzocht en in een placebo-gecontroleerde maintenance studie, waarvan de inclusie gesloten werd in maart 2015. De resultaten uit deze studies duiden op een sterk anti-inflammatoir effect in CU. Noch in de fase 2 studie, noch in de fase 3 registratie studies werden biopsies verzameld tijdens de endoscopieën. Desalniettemin is het van belang de histologische en immunopathologische veranderingen in de mucosa te bestuderen om het werkingsmechanisme van tofacitinib te kunnen begrijpen. Daarnaast is het bekend dat patiënten met resterende microscopische colitis meer kans hebben op reactivatie van ziekte [Riley, 1991]. Dit is de eerste studie waarbij wij in patiënten die behandeld zijn met tofacitinib, mucosale veranderingen zullen bestuderen, als aanvulling op parameters als effectiviteit, verdraagzaamheid en veiligheid.

### Doel van het onderzoek

Dit is een exploratieve studie met als doel veranderingen in inflammatie van het colon te evalueren na 8 weken behandeling met tofacitinib (XELJANZ) 10 mg BID in patiënten met matige tot ernstige CU.

### Onderzoeksopzet

Dit is een open-label monocenter studie in patiënten met matige tot ernstige CU. De studie bestaat uit een screeningsperiode van maximaal 30 dagen en een open-label behandeling van 8 weken met tofacitinib 10 mg twee maal daags. De patiënten zullen 12 weken na start van de behandeling worden gezien voor een follow-up wat betreft de veiligheid. Circa 40 patiënten zullen worden geïncludeerd voor deze studie.

### Onderzoeksproduct en/of interventie

Tofacitinib (CP-690,550) 2x 5 mg tabletten b.i.d. oraal

## Inschatting van belasting en risico

Gebaseerd op eerdere klinische data, omvatten potentieel belangrijke veiligheidsrisico\*s: infecties, neutropenieen, anemieen, een verhoogd serum kreatinine , verhoogd serum cholesterol en verhoogde transaminases. Aanvullende veiligheidsrisico\*s die kunnen voorkomen bij het gebruik van tofacitinib zijn lymfoproliferatieve afwijkingen, lymfomen of andere tumoren. Daarnaast kan het gebruik van tofacitinib nadelige effecten hebben tijdens de zwangerschap voor het ongeboren kind.

Uitgebreide informatie kan worden gevonden in de SmPC Xeljanz

## Contactpersonen

### Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9  
Amsterdam 1105 AZ  
NL

### Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9  
Amsterdam 1105 AZ  
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. De patiënt moet ten minste 18 jaar oud zijn.
2. Mannen en vrouwen met een gedocumenteerde diagnose van UC \* 4 maanden voor inclusie in de studie. Brondocumenten met een biopsierapport moeten aanwezig zijn dat de diagnose ondersteunt.
3. Patiënten met matig tot ernstig actieve UC, gedefinieerd als een totale Mayo-score van \*6, en een endoscopie subscore van \* 2 op de Mayo-score, bepaald binnen 7 dagen voor de start van de inname van het onderzoeksgeneesmiddel.
4. De patiënten moeten niet gereageerd zijn op, of onverdraagzaam ( de medicatie is stopgezet vanwege een bijwerking zoals bepaald door de onderzoeker) zijn gebleken voor ten minste een van de volgende behandelingen van UC :
  - orale corticosteroiden
  - Azathiopurine of 6-mercaptopurine
  - Anti-TNF behandeling: infliximab, adalimumab of golimumab
5. Geen bewijs van actieve of latente of niet goed behandelde infectie met Mycobacterium tuberculosis (tbc) gedefinieerd door een negatieve QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) test en een röntgenfoto van de borst, genomen maximaal 3 maanden voor of tijdens het screeningsbezoek, zonder veranderingen die wijzen op actieve tbc-infectie zoals bepaald door een gekwalificeerde radioloog. .
6. Als een patient eerder een adequate behandeling heeft ontvangen voor latente ( 9 maanden isoniazide in een omgeving waarin de percentages primaire multiresistente tbc <5% zijn of een acceptabel alternatief behandelingsprogramma) of actieve( acceptabel behandelingsprogramma met meerdere geneesmiddelen) tbc-infectie, is noc een QFR-test , noch een PPD test noodzakelijk. Er moet echter wel een röntgenfoto van de borst worden genomen , als dit binnen 3 maanden voor de screeningsbezoek nog niet is gebeurd.
7. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten ermee instemmen om een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken, zowel tijdens het gehele onderzoeken ten minste 4 weken na de laatste dosering studiemedicatie. Een patiënt kan zwanger worden als hij/zij , naar het oordeel van de onderzoeker, biologisch in staat is om kinderen te krijgen en seksueel actief is.
8. Vrouwelijke patienten die zwanger kunnen worden, moeten voor baseline een zwangerschapstest ondergaan, die negatief moet zijn.
9. Patiënten die bereid en in staat zijn zich te houden aan de geplande bezoeken, het behandelingschema, de laboratoriumtesten, het dagelijkse ontlastingsdagboek invullen, en andere onderzoeksprocedures.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen**

## (Exclusiecriteria)

1. Aanwezigheid van aspecifieke colitis, microscopische colitis, ischemische colitis, infectieuze colitis of klinische bevindingen die duiden op de ziekte van Crohn.
2. Patiënten die nog nooit voor UC zijn behandeld (behandelingsnaïef)
3. Patiënten met klinische symptomen van fulminante colitis of toxisch megacolon.
4. Patiënten met bewezen colonadenomen of dysplasie. Patiënten met een voorgeschiedenis van adenomateuze poliepen komen echter in aanmerking als de poliepen volledig zijn verwijderd en de patiënt bij baseline geen poliepen meer hebben.
5. Patiënten met een risico van colorectale kanker moeten een colonoscopie ondergaan. Een colonoscopierapport en het pathologierapport (als bipten afgenomen zijn) moeten in het brondocument aanwezig zijn.
  - Als de patiënt 50 jaar of ouder is, moet er binnen 10 jaar van het screeningsbezoek een colonoscopie zijn uitgevoerd om adenomateuze poliepen uit te sluiten.
  - Als de patiënt meer dan 8 jaar uitgebreide colitis heeft gehad, of als de aandoening beperkt is tot de linkerzijde van het colon (d.w.z.. distaal van flexura hepatica) voor 10 jaar of langer moet een colonoscopie ( binnen 1 jaar) worden uitgevoerd om te controleren of dysplasie aanwezig is.
6. Patiënten die een UC-operatie hebben ondergaan of naar het oordeel van de onderzoeker tijdens de onderzoeksperiode waarschijnlijk een UC-operatie moeten ondergaan.
7. Patiënten die bij ontlastingsonderzoek tijdens de screening positief zijn getest op darmpathogenen, ova of parasieten of het clostridium difficile-toxine.
8. Patiënten die momenteel of binnen 6 maanden voor baseline klinisch significante infecties hebben, een voorgeschiedenis van infecties waarvoor een antimicrobiële behandeling vereist is 2 weken voor baseline, of met een voorgeschiedenis van infecties die anderszinds volgens de onderzoeker door deelname aan het onderzoek zouden kunnen verslechteren.
9. Patiënten met een voorgeschiedenis van meer dan 1 episode van herpes zoster, een voorgeschiedenis van verspreide herpes zoster of verspreide herpes simplex.
10. Patiënten die zijn geïnfecteerd met het HIV of het hepatitis B- of C virus.
11. Patiënten die binnen 6 weken voor baseline zijn gevaccineerd met een levend of verzwakt vaccin of die deze vaccins zullen ontvangen tijdens de onderzoeksperiode of binnen 6 weken na de laatste dosis van de onderzoeksmedicatie.
12. Patiënten met een voorgeschiedenis van lymfoproliferatieve aandoeningen (zoals EBV) voorgeschiedenis van lymfoom, leukemie, myeloproliferatieve aandoeningen, multipel myeloom of tekenen en symptomen die duiden op een actieve lymfatische ziekte.
13. Patiënten met maligniteiten of een voorgeschiedenis van maligniteiten, met uitzondering van goed behandelde of weggesneden niet-metastische basaalcel-of

plaveiselcelhuidkanker.

14. Patiënten die binnen 6 maanden voor de baseline een darmoperatie hebben ondergaan.

15. Patiënten die binnen 4 weken voor het screeningsbezoek een aanzienlijk trauma hebben gehad of een omvangrijke operatie hebben ondergaan.

16. Patiënten die waarschijnlijk tijdens de onderzoeksperiode een of ander operatie moeten ondergaan.

17. Patiënten met de volgende labwaarden bij screening:

- Hemoglobine minder dan 9 g/dl of een hematocriet waarden minder dan 30 %

- Een absoluut witte bloedcel telling minder dan  $3.0 \times 10^9/L$  of een neutrofiel telling lager dan  $1.2 \times 10^9/L$  of een absoluut lymfocyt telling lager dan  $0.5 \times 10^9/L$

- trombocytopenie, gedefinieerd als een telling lager dan  $110 \times 10^9/L$

- patiënten met een GFR minder dan 50ml/min gebaseerd op de Cockcroft-Gault calculatie.

- Patiënten met een bilirubine, AST, of ALT meer dan 1.5 meer dan de bovengrens van normaal

18. Patiënten met bewezen leverziekten zoals leverbeschadiging als gevolg van het gebruik van methotrexaat of primaire scleroserende cholangitis.

Voor de overige exclusiecriteria zie het protocol.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

### Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-01-2018
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum



## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2020
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: 25297

Bron: NTR

Titel:

## In overige registers

<b>Register</b>	<b>ID</b>
EudraCT	EUCTR2016-002691-27-NL
CCMO	NL57944.018.16
OMON	NL-OMON25297