

Pragmatisch, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek ter beoordeling van de effectiviteit van twee behandelingsstrategieën voor patiënten met lichte tot matige colitis ulcerosa

Gepubliceerd: 08-10-2019 Laatste bijgewerkt: 20-06-2024

Het doel van dit pragmatische, gerandomiseerde, gecontroleerde klinisch onderzoek is het vergelijken van twee behandelingsstrategieën voor patiënten met lichte tot matige CU. Het onderzoek is erop gericht een behandelingsstrategie voor te stellen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52790

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Ferring Optimise

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische ontsteking dikke darm, spastische darm

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ferring

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Behandelingsstrategieën, Colitis ulcerosa, Gecontroleerd, Spastisch colon

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Percentage patiënten die in het scoresysteem van Mayo een endoscopische subscore = 0 hebben 12 maanden na de randomisatie.

Secundaire uitkomstmaten

- Percentage patiënten met RB = 0 12 maanden na de randomisatie
- Percentage patiënten met SF $\leq$ 1 12 maanden na de randomisatie
- Percentage patiënten die in het scoresysteem van Mayo een endoscopische subscore $\leq$ 1 hebben 12 maanden na de randomisatie
- Verandering in de score voor de Short Inflammatory Bowel Disease

Questionnaire (SIBDQ) gedurende de onderzoeksperiode van 12 maanden

- Verandering in de score voor de Short Form Questionnaire 36 (SF-36) gedurende de onderzoeksperiode van 12 maanden
- Percentage patiënten dat overgaat naar rescuemedicatie (systemische corticosteroïden / immunosuppressiva / biologicals) gedurende de onderzoeksperiode van 12 maanden

Andere secundaire eindpunten:

- Verandering in de score voor de WPAI-vragenlijst (Work Productivity and

Activity Impairment) gedurende de onderzoeksperiode van 12 maanden

- Aantal dagen ziekenhuisopname gedurende de onderzoeksperiode van 12 maanden
- Aantal polibezoeken en telefoongesprekken (naast het onderzoeksschema)

gedurende de onderzoeksperiode van 12 maanden

- Aantal met CU verband houdende procedures en/of operaties gedurende de onderzoeksperiode van 12 maanden
- Veranderingen in de FC-waarden op alle vastgestelde tijdstippen in het onderzoek (enkel bij de interventiegroep)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Colitis ulcerosa (CU) is een chronische ontstekingsziekte van het rectum en de colon waarvan de etiologie nog steeds onbekend is. De ernst van colitis wordt doorgaans geclassificeerd als licht, matig of ernstig op basis van klinische en endoscopische parameters, die voornamelijk bestaan uit het aantal dagelijkse ontlastingen in vergelijking met de normale gewoonte, de aanwezigheid van bloed in de feces, en de aanwezigheid van mucosale laesies bij endoscopie. Tot 75% van de CU-patiënten kent een licht tot matig ziekteverloop, terwijl bij tot 25% van de patiënten verdere escalatie van de behandeling noodzakelijk kan zijn en, indien alle medicatie faalt, een proctocolectomie gedaan kan worden. De standaardzorg bestaat uit het monitoren van de klinische activiteit zoals ontlastingsfrequentie (stool frequency, SF) hoger dan normaal, en rectaal bloedverlies (RB). Biomarkers voor darmontsteking, zoals C-reactief proteïne (CRP) en fecaal calprotectine (FC) zijn aanbevolen voor monitoring bij CU-patiënten. Deze biomarkers kunnen echter geen klinische beslissingen aansturen, aangezien de aanwezigheid van verhoogde CRP of FC onvoldoende is om een behandelingsstrategie te wijzigen en enkel een indicatie is om een colonoscopie uit te voeren, die invasief is en door de patiënten als vervelend wordt ervaren.

De richtlijnen van de European Crohn's Colitis Organisation (ECCO) inzake de aanpak van CU bevelen voor lichte tot matige CU een aanpak met intensificatie van de behandeling aan. Er is echter geen duidelijk bewijs voor tijdige escalatie en de-escalatie van behandelingen en wat de beste targets zijn om te hanteren als basis voor klinische beslissingen bij deze patiënten.

In 2014 zijn in de Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Consensus de belangrijkste doelstellingen van behandeling overeengekomen. Voor CU-patiënten werden resolutie van klinische tekenen van ziekte-activiteit en endoscopische remissie aanbevolen als beste doelstellingen om na te streven bij CU-patiënten. Remissie van biomarkers voor darmontsteking, zoals C-reefief proteïne (CRP) en feaal calprotectine (FC), wordt nog steeds beschouwd als een adjunctieve doelstelling vanwege het gebrek aan wetenschappelijk bewijs om enkel op basis van biomarkers optimalisatie van de behandeling aan te bevelen.

Er zijn echter twee gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken die bewijs hebben aangeleverd ter ondersteuning van FC als geldige biomarker voor het behandelen van CU. Zo heeft in beide onderzoeken de verhoging van de dosis mesalazine geleid tot verlaagde FC-waarden, en lage FC-waarden zijn in verband gebracht met een kleiner risico op relaps.

Recent is in het CALM-onderzoek (waarin het effect werd geëvalueerd van een behandelingsstrategie met nauwgezette controle bij patiënten met de ziekte van Crohn) aangetoond dat het aanpassen van de behandeling op basis van verhoogde biomarkers voor ontsteking superieur is voor het bereiken van een betere controle over de ziekte in vergelijking met een aanpak gebaseerd op symptomen. Er zijn op dit moment geen vergelijkbare gegevens beschikbaar voor CU.

Het is daarom onze bedoeling bewijs aan te leveren dat een *treat-to-target*-aanpak op basis van nauwgezette monitoring van niet-invasieve parameters, zoals klinische symptomen en FC, voor de patiënten aanzienlijk meer voordeel kan opleveren op het vlak van controle over CU en verbetering van de kwaliteit van leven in vergelijking met een aanpak op basis van symptomen.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit pragmatische, gerandomiseerde, gecontroleerde klinisch onderzoek is het vergelijken van twee behandelingsstrategieën voor patiënten met lichte tot matige CU. Het onderzoek is erop gericht een behandelingsstrategie voor te stellen aan zowel artsen als patiënten, waarmee betere ziekte prognose bereikt kan worden. De opzet van dit onderzoek is het aantonen en vergelijken van de mogelijke correlatie tussen de twee voorgestelde behandelingsstrategieën (interventie of referentie) met de ziekte-uitkomsten in dagelijkse praktijk. Derhalve is bepaald dat dit pragmatische, gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoek de beste onderzoeksopzet is voor het realiseren van de primaire doelstelling van ons onderzoek: het beoordelen en vergelijken van de doeltreffendheid van twee behandelingsstrategieën. Deze onderzoeksopzet schrijft een randomisatieprocedure (1:1) voor om in de groepen evenwicht te bereiken tussen bekende en onbekende prognostische factoren bij de aanvang van het onderzoek.

Onderzoeksperiode Follow-up:

Aangezien het de bedoeling is de doeltreffendheid te onderzoeken van een klinische strategie gebaseerd op endoscopische remissie en mucosale genezing bij CU, in overeenstemming met de belangrijkste klinische onderzoeken die in de

literatuur te vinden zijn, en de huidige aanbeveling van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) voor klinische onderzoeken naar CU, zullen we 12 maanden na baseline alle relevante uitkomsten evalueren.

Controlegroep:

Om de variabiliteit binnen verschillende klinische praktijken zo veel mogelijk te beperken is de controlegroep die in dit gerandomiseerde onderzoek wordt gebruikt, zodanig vormgegeven dat deze de huidige en aanbevolen klinische praktijk zo veel mogelijk standaardiseert en weerspiegelt en is deze derhalve gedefinieerd als *Referentie*. Op dit moment is de behandeling van CU-patiënten uitsluitend gebaseerd op monitoring van klinische symptomen (PRO-2) en wordt aangeraden dat deze bij actieve ziekte driemaandelijks en tijdens remissie halfjaarlijks plaatsvindt.

Geneesmiddelen:

De reden van dit onderzoek is de behandelingsstrategie zelf en niet specifieke afzonderlijke geneesmiddelen of de FC-thuistest. Derhalve zullen artsen de behandeling kiezen zoals ze gewend zijn, mits deze in overeenstemming is met de ECCO-richtlijnen voor medische behandeling van lichte tot matige CU21 en voorgeschreven volgens de aanbevelingen in de SmPC. Er worden geen geneesmiddelen geleverd aan de centra om te voorkomen dat de wijze van voorschrijven wordt beïnvloed.

De werkzaamheid wordt gedurende de onderzoeksperiode van 12 maanden gemeten aan de hand van de resultaten van het endoscopisch onderzoek, de resultaten voor het rectaal bloedverlies en de ontlastingsfrequentie. Ook wordt de verandering in score van drie vragenlijsten vergeleken. Ten slotte wordt er gekeken naar verandering van behandeling, aantal ziekenhuisopnames, procedures, poliklinische bezoeken/telefoongesprekken. In de interventiegroep zullen ook de veranderingen in de FC-waarden worden geëvalueerd.

Onderzoekopzet

Dit is een prospectief, pragmatisch, multicenter, gerandomiseerd (1:1) gecontroleerd klinisch onderzoek dat wordt uitgevoerd bij patiënten met actieve lichte tot matige colitis ulcerosa. Elke patiënt wordt gerandomiseerd en gevolgd gedurende de totale studieduur van 12 maanden (onafhankelijk van de toegewezen arm)

Alle volwassen patiënten met lichte tot matige CU in een opnieuw actieve status, gedefinieerd als RB $\geq$ 1 en Mayo endoscopische sub score $\geq$ 1, worden gescreend voor deelname aan het onderzoek. Patiënten die voldoen aan alle inclusiecriteria en geen van de exclusiecriteria worden geïncludeerd in onderzoek en gerandomiseerd in van de 2 volgende groepen:

1. Interventiegroep: optimalisatie van de behandeling (escalatie/de-escalatie) door de onderzoeker, wordt geïnitieerd op basis van monitoring van de waarden voor fecaal calprotectine (FC) door de patiënt zelf en/of klinische symptomen (PRO-2). De FC-test wordt door de patiënt thuis gedaan, elke maand tijdens actieve ziekte en elke 3 maanden tijdens remissie of wanneer de patiënt voelt dat het nodig is / klinische symptomen heeft.

2. Referentiegroep: optimalisatie van de behandeling (escalatie/de-escalatie) door de onderzoeker, wordt geïnitieerd op basis van klinische symptomen (PRO-2-score). Klinische symptomen (PRO-2) worden geëvalueerd tijdens bezoeken aan het ziekenhuis die elke 3 maanden plaatsvinden gedurende actieve ziekte en elke 6 maanden gedurende remissie of wanneer de patiënt voelt dat dit nodig is; volgens de aanbevolen standaardpraktijk.

De aanpassing van de behandeling (escalatie of de-escalatie) zal dezelfde zijn voor alle geïnccludeerde patiënten en wordt uitgevoerd door de behandelend arts. De behandeling wordt geoptimaliseerd volgens de ECCO-richtlijnen voor de medische aanpak van CU en het voorschrijven gebeurt volgens de aanbevelingen in de SmPC.

Alle geïnccludeerde patiënten worden gevolgd gedurende 12 maanden onderzoeksperiode vanaf baseline/randomisatie.

De werkzaamheid wordt gedurende de onderzoeksperiode van 12 maanden gemeten aan de hand van de resultaten van het endoscopisch onderzoek, de resultaten voor het rectaal bloedverlies en de ontlastingsfrequentie. Ook wordt de verandering in score van drie vragenlijsten vergeleken. Ten slotte wordt er gekeken naar verandering van behandeling, aantal ziekenhuisopnames, procedures, poliklinische bezoeken/telefoongesprekken. In de interventiegroep zullen ook de veranderingen in de FC-waarden worden geëvalueerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het monitoren van lichte tot matige colitis ulcerosa thuis met de CalproSmart>- thuistest wordt vergeleken met het monitoren van lichte tot matige colitis ulcerosa in het ziekenhuis.

Inschatting van belasting en risico

Hoewel verscheidene FC-thuistests een CE-markering (Europese overeenstemming) hebben en in het merendeel van de Europese landen gedistribueerd worden, wordt de test nog niet algemeen gebruikt en voorgeschreven door artsen in de dagelijkse praktijk.

Ondanks dat de FC-thuistest een belasting voor de patiënt kan vormen, vooral indien deze bij actieve ziekte maandelijks moet worden uitgevoerd, kan dit niet-invasieve diagnostische hulpmiddel een alternatief zijn voor endoscopieën, die invasief zijn en door de patiënt als vervelend worden ervaren en die vereisen dat de patiënt vrij van werk of school vraagt voor het afleggen van poliklinische bezoeken.

De CalproSmart*-thuistest, die wordt gebruikt als onderdeel van dit onderzoeksprotocol, stelt de deelnemers aan het onderzoek in staat hun ziekteactiviteit thuis te monitoren, als waarborg voor een passende, doeltreffende medische behandeling door de arts. Volgens de lokale goedgekeurde gebruiksaanwijzing (IFU) is de thuistest geclassificeerd als diagnostisch

in-vitrohulpmiddel, maar gebruikers van de zelftest moeten een arts raadplegen alvorens op basis van de testresultaten hun medicatie aan te passen. Beslissingen over de behandeling worden genomen door de arts. Patiënten mogen niet zelf de dosis verhogen zonder toestemming van de arts. Het voorschrijven van medicatie gebeurt volgens de huidige ECCO-richtlijnen, waarnaar in het onderzoeksprotocol steeds wordt verwezen. Derhalve brengt de thuistest naar verwachting geen extra risico's met zich mee voor de deelnemers aan dit onderzoek, die gerelateerd zijn aan behandelingen en/of door het onderzoek voorgeschreven monitoringprocedures.

Aan het einde van het onderzoek kan invasieve belasting plaatsvinden, middels een endoscopische beoordeling.

Het invullen van de vragenlijsten kan emotioneel belastend zijn.

Door patiëntenverenigingen wordt erkend dat de diagnostiek en/of behandeling van recidieven vaak vertraging oploopt doordat symptomen door de patiënt worden achtergehouden omdat er weerzin bestaat tegen het uitvoeren van een endoscopie.

Derhalve is het van essentieel belang dat zowel patiënten als artsen bijtijds reageren, en is er verdere begeleiding nodig met betrekking tot de klinische praktijk. Uit eerder onderzoek is gebleken dat actieve betrokkenheid van patiënten bij de behandeling van verergeringen kan zorgen voor een nieuwe manier van behandelen van CU-patiënten, die patiënten mogelijk klinisch en economisch voordeel kan brengen. OPTIMISE gaat verder in deze richting en zal een duidelijke behandelingsstrategie voor CU-patiënten voorstellen en evalueren, met aandacht voor frequentie en triggers voor monitoring door de patiënt zelf en optimalisatie van de behandeling. Deze zal in overeenstemming zijn met de huidige richtlijnen voor lichte tot matige actieve CU21. Op die manier zal dit onderzoek ons in staat stellen de doeltreffendheid ten opzichte van de huidige standaardpraktijk (referentiegroep) wat betreft ziekte-uitkomsten te evalueren en benadrukken dat optimalisatie van de behandeling (escalatie of de-escalatie) op basis van FC-waarde in de dagelijkse praktijk een nuttige optie is voor patiënten met lichte tot matige CU.

Ten slotte zal OPTIMISE een bevestiging vormen voor het wetenschappelijke bewijs dat de biomarker FC kan worden geïntegreerd als nieuw therapeutisch aangrijpingspunt bij lichte tot matige CU.

Contactpersonen

Publiek

Ferring

Ch. de la Vergognausaz 50
St Prex 1162
CH

Wetenschappelijk

Ferring

Ch. de la Vergognausaz 50
St Prex 1162
CH

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 patiënten (≥ 18 jaar oud bij baseline)
- 2) Patiënten met actieve lichte tot matige colitis ulcerosa gedefinieerd als:
 - a. Subscore voor rectaal bloedverlies (RB) ≥ 1 bij baseline, en
 - b. Mayo endoscopische subscore ≥ 1 , en
 - c. Totaal van [RB + SF + Mayo endoscopische subscore] tussen 2 en 6.
- 3) Patiënten die 5-ASA $\leq 2,4$ g/dag kregen, of geen behandelingsregime hadden bij baseline (voorafgaand aan escalatie van de behandeling)
- 4) Patiënten die bereid zijn de Faecal Calprotectin Home Test te gebruiken
- 5) Patiënten met internettoegang en een smartphone met een camera
- 6) Patiënten die gepaste informatie hebben gekregen over het onderzoek en in staat zijn het toestemmingsformulier te begrijpen en vrijwillig te ondertekenen voorafgaand aan onderzoeks-gerelateerde procedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Patiënten met contra-indicaties voor 5-ASA en/of 2e-generatie

corticosteroïden volgens de SmPC

2) Patiënten die momenteel met niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) en protonpompremmers (PPI) worden behandeld, aangezien die een effect hebben op de FC-waarden

3) Patiënten die zijn blootgesteld aan immunosuppressiva en/of biologicals in de 6 maanden voorafgaand aan de baseline

4) Patiënten met positieve fecescultuur tot 2 weken voorafgaand aan baseline (bacteriële pathogenen - SSYC, Clostridium difficile, toxinC, ova en parasieten) die geen specifieke behandeling hebben gekregen voor het behandelen van infectie

5) Patiënten die niet bereid zijn thuis zelf de monitoring te doen van FC

6) Patiënten die niet bereid zijn een flexibele sigmoïdoscopie/colonoscopie te doen aan het eind van het onderzoek

7) Patiënten die op dit moment voor een ander interventieonderzoek zijn ingeschreven

8) Zwangere / borstvoeding gevende vrouw

9) Aangetoonde geestelijke beperking of taalbarrière waardoor voldoende begrip van de informatie voor de geïnformeerde toestemming en de activiteiten van het onderzoek onmogelijk is

10) Naar het oordeel van de onderzoeker niet in staat zijn aan het onderzoek deel te nemen om andere redenen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	26-03-2020
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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
CCMO	NL70355.028.19