

1 ABSTRAKT

Názov protokolu

Pozorovacia kohortová štúdia vykonávaná po uvedení na trh u pacientov so zápalovým ochorením čriev (IBD) liečených v bežnej klinickej praxi (CONNECT-IBD) liekom Inflectra (infliximab)

Odôvodnenie a pozadie

Remicade (infliximab, Janssen Biotech, Inc.), chimerická ľudská a myšia monoklonálna protilátka (mAb) typu IgG₁, bol v Európe schválený v auguste 1999. Od tej doby ho použili tisícky pacientov na liečbu dvoch hlavných druhov zápalového ochorenia čriev (IBD), Crohnovej choroby (CD) a ulceratívnej kolitídy (UC). V septembri 2013 schválila Európska lieková agentúra (EMA) prípravok Inflectra (infliximab), mAb biologicky podobný referenčnému prípravku Remicade. Rozhodnutie bolo založené na rozsiahlom testovaní biologickej podobnosti, ktoré preukázalo vysoko porovnateľnú kvalitu, klinickú účinnosť, farmakokinetiku a bezpečnostný profil prípravku Inflectra s prípravkom Remicade. Registrácia prípravku Inflectra zahrňovala všetky schválené indikácie prípravku Remicade vrátane odvodených indikácií pre stredne ťažkú a ťažkú CD a UC. Cieľom tohto skúšania je charakterizovať populáciu pacientov aktuálne liečených prípravkom Inflectra v kontexte použitia prípravku Remicade v rámci štandardnej starostlivosti (SOC) a zdokumentovať bezpečnosť a účinnosť prípravku Inflectra, takisto v kontexte SOC prípravku Remicade, v liečbe pacientov s CD a UC v skutočnej klinickej praxi v teréne.

Cieľ výskumu

Primárny cieľ štúdie:

- charakterizovať populáciu a vzorce používania liečiva u pacientov liečených prípravkom Inflectra na CD alebo UC v kontexte SOC prípravku Remicade,
- zhodnotiť bezpečnosť prípravku Inflectra po dobu 2-ročného následného sledovania u pacientov liečených prípravkom Inflectra na CD alebo UC v kontexte SOC prípravku Remicade.

Sekundárny cieľ štúdie:

- zhodnotiť účinnosť¹ prípravku Inflectra u pacientov liečených prípravkom Inflectra na CD alebo UC v kontexte SOC prípravku Remicade.

Exploratívne ciele:

- zhodnotiť profil imunogenicity prípravku Inflectra v liečbe pacientov s CD alebo UC,
- zhodnotiť subjektívne výstupy pacientov (PRO) vrátane kvality života (QoL), produktivity práce a použitia zdrojov zdravotnej starostlivosti (HRU) u pacientov liečených prípravkom Inflectra na CD alebo UC.

Dizajn štúdie

Jedná sa o medzinárodnú, multicentrickú, pozorováciu, kohortovú štúdiu u pacientov s CD alebo UC liečených prípravkom Inflectra (alebo Remicade v menšej kohorte SOC). Rozhodnutie liečiť prípravkom Inflectra (alebo Remicade) bude založené na obvyklých postupoch lekára nezávisle a pred rozhodnutím zaradiť pacienta do štúdie. Aby bolo možné charakterizovať populáciu a vzorce používania liečiva spojené s použitím prípravku Inflectra na CD a UC spolu s bezpečnosťou a účinnosťou v kontexte súčasných SOC pri prípravku Remicade, do štúdie bude zaradených približne 3 300 pacientov na rôznych akademických aj neakademických pracoviskách v približne 15 krajinách, kde sú prípravky Inflectra a Remicade schválené na liečbu CD alebo UC. Aby bolo možné zmysluplne popísať očakávané podskupiny v tejto heterogénnej populácii pacientov na liečbu, približne 2 500 zo zaradených pacientov bude patriť do kohorty prípravku Inflectra. Očakáva sa zaradenie všetkých pacientov v období približne 24 mesiacov. Každý pacient bude sledovaný až 2 roky. Zaradení pacienti, u ktorých bude infliximab natrvalo (Inflectra alebo Remicade) vysadený, budú požiadaní, aby sa skúšania naďalej účastnili. Budú sledovaní po zvyšok štúdie na základe zjednodušeného záznamového formulára účastníka klinickej štúdie (CRF).

Protokol štúdie nebude vyžadovať ďalšie návštevy v rámci štúdie. Návštevy pacientov budú prebiehať podľa miestnych SOC, typicky podľa plánu infúzií prípravku Inflectra alebo

Remicade, s ďalšími návštevami určenými ošetrojúcim lekárom podľa aktuálnych potrieb. Údaje zo štúdie budú zadávané do elektronického systému na uchovávanie údajov (EDC) pri zaradení a následne približne každé 3 mesiace, po dobu až 2 rokov.

V rámci exploratívneho cieľa pri hodnotení profilu imunogenicity prípravku Inflectra dostanú pacienti liečení prípravkom Inflectra samostatný formulár súhlasu s odberom vzoriek krvi rutinne pred liečbou a pri následnom sledovaní. Vzorky budú použité na analýzy minimálnych hladín a imunogenicity pri liečbe prípravkom Inflectra. Účasť na tejto exploratívnej analýze bude voliteľná.

Populácia

Cieľová populácia štúdie bude zahŕňať pacientov s CD alebo UC, ktorí sú v dobe zaradovania do štúdie liečení prípravkom Inflectra (alebo Remicade v kohorte SOC) alebo liečbu začínajú. Bude obsahovať nasledujúce podskupiny liečby:

- biologicky naivní pacienti, u ktorých sa začína liečba prípravkom Inflectra (alebo Remicade);
- pacienti aktuálne liečení prípravkom Inflectra (alebo Remicade);
- pacienti, ktorých CD alebo UC je podľa názoru skúšajúceho na liečbe prípravkom Remicade stabilné a ktorí sú v takomto stave prevedení na prípravok Inflectra;
- pacienti prechádzajúci na prípravok Inflectra (alebo Remicade) z alternatívnej biologickej liečby (napr. adalimumab) v dôsledku nedostatočnej/nepřítomnej odpovede alebo intolerancie;
- pacienti opätovne zahajujúci liečbu infliximabom (prípravok Inflectra alebo Remicade) po úspešnom absolvovaní a ukončení predchádzajúcej série liečby infliximabom v minulosti.

Budú zaradení pacienti s fistulujúcim ochorením alebo stomiami a pacienti na kombinovanej liečbe.

Výstupy/hodnotenia štúdie

Primárne výstupy:

- Demografická charakteristika pacientov
- Klinická a diagnostická charakteristika

- Relevantná anamnéza CD alebo UC vrátane predchádzajúcich liečebných postupov
- Liečba prípravkom Inflectra
 - Prechod na prípravok Inflectra a dôvod prechodu
 - Dávka a frekvencia, navýšenie/zníženie a dôvody zmien
- Kombinované liečebné postupy v rámci liečby CD alebo UC
- Závažné nežiaduce udalosti (SAE) alebo obzvlášť dôležité nežiaduce udalosti (AESI) v priebehu 24-mesačného sledovania

Sekundárne výstupy:

- Klinické zhodnotenie aktivity ochorenia
 - Údaje vzťahujúce sa k indexu Harvey Bradshaw (HBI) u pacientov s CD
 - Údaje vzťahujúce sa k hodnoteniu čiastočným systémom škálovania Mayo aktivity UC (skrátaná verzia nezahŕňajúca endoskopickú zložku)
 - Údaje vzťahujúce sa k Montrealskému klasifikačnému indexu pri CD
 - Údaje vzťahujúce sa k Montrealskému klasifikačnému indexu pri UC:
 - klasifikácia podľa rozsahu,
 - klasifikácia podľa závažnosti.
 - Údaje vzťahujúce sa k indexu hodnotenia fistulárnej drenáže pri CD
- Laboratórne výsledky vzťahujúce sa k liečbe alebo hodnoteniu CD alebo UC
- Výsledky zobrazovacích metód vzťahujúce sa k liečbe alebo hodnoteniu CD alebo UC

Exploratívne výstupy:

- Hodnotenia spojené s imunogenicitou alebo farmakokinetikou u pacientov liečených prípravkom Inflectra
- Kvalita života meraná podľa krátkeho dotazníka pre zápalové ochorenie čriev (SIBDQ)
- Zmeny v produktivite práce a narušenia činností podľa dotazníka produktivity práce a narušenia činností – špecifické zdravotné problémy V2.0 (WPAI: SHP V2.0)
- Využívanie zdrojov zdravotnej starostlivosti (HRU) spojené s liečbou CD alebo UC, SAE alebo AESI

Zdroje údajov

CRF budú navrhnuté na zber údajov potrebných pre štúdiu, ktoré sa zhromažďujú v rámci lokálnych SOC u pacientov účastniacich sa štúdie. Klinické informácie zaznamenané do zdravotnej dokumentácie pacienta budú zhrnuté a zadané do systému EDC. Pacienti vyplnia papierové dotazníky PRO.

Veľkosť vzorky

Do štúdie bude zahrnutých približne 3 300 pacientov s CD alebo UC, ktorí sú liečení prípravkom Inflectra alebo Remicade alebo s liečbou začínajú. Cieľom štúdie je primárne charakterizovať používanie prípravku Inflectra u pacientov s CD alebo UC.

Analýza údajov

Keďže dizajn tejto štúdie nie je zameraný na testovanie špecifických hypotéz, štatistická analýza bude mať deskriptívny charakter. Vzhľadom na očakávanú heterogenicitu pacientov bežne vídaných v pozorovacích štúdiách budú pacienti stratifikovaní (napr. UC vs. CD, podľa podskupiny, podľa krajiny) na základe konečných údajov dostupných pre analýzu. Údaje umožňujúce deduktívnu analýzu *post hoc* budú eventuálne použité na preskúmanie vplyvu rizikových faktorov alebo prediktorov výstupov záujmu podľa relevancie. Podrobné postupy všetkých analýz budú popísané v pláne štatistických analýz (SAP).

Obmedzenia výskumných metód***Strata v následnom sledovaní***

Všetci pacienti budú sledovaní až 2 roky. Ak pacient vynechá viac než 1 návštevu v rámci bežnej liečby, pracovisko sa pokúsi s pacientom spojiť a zdokumentovať dôvod, prečo sa pacient nedostavil. Pracovník sa budú musieť snažiť pacientov kontaktovať v rôzne doby počas dňa a večer a v rôzne dni týždňa. Ak pacienta nebude možné kontaktovať ani po vynaloženej adekvátnej snahe, ošetrojúci lekár sa pokúsi obrátiť na sekundárne kontakty uvedené pacientom vrátane praktického lekára pacienta a najbližších príbuzných či osoby zdieľajúcej domácnosť, aby získal informácie o mieste pobytu pacienta a jeho zdravotnom stave. Ak bola liečba pacienta prevedená na iného zdravotného špecialistu (HCP), ošetrojúci lekár na pracovisku, ktoré pacienta zaradilo, bude zodpovedný za zaistenie požadovaných informácií z následného sledovania od nového ošetrojúceho lekára. Pacienti, ktorí sa

nedostavia na minimálne 2 plánované návštevy a o ktorých nebudú známe žiadne informácie, budú považovaní za stratených v následnom sledovaní.

Obmedzenia štúdie

Keďže sa jedná o pozorovaciu štúdiu, dizajn štúdie v sebe nesie určité obmedzenia a potenciálne skreslenia: skreslenie prežívajúcich, skreslenie výberom a riziko systematického dlhšieho následného sledovania v skupine pacientov s prípravkom Remicade (vzhľadom na vyššiu pravdepodobnosť aktuálneho použitia). Pozorovacia štúdia bude zahŕňať pacientov, ktorí sa začali prípravkom Inflectra alebo Remicade liečiť pred realizáciou štúdie („prevalentná expozícia“). Obmedzením tohto prístupu je fakt, že pacienti, ktorí liečbu zahájia a ukončia len krátko nato, nebudú zaradení. Tento problém by mohol viesť k rozdielom v demografickej a klinickej charakteristike od skupiny zaradených pacientov („skreslenie prežívajúcich“). Ďalším obmedzením tohto prístupu je vyššia pravdepodobnosť, že pacienti s prípravkom Remicade budú prevalentní, kým väčšia časť pacientov liečených prípravkom Inflectra budú v dobe vstupu do štúdie naivní na biologickú liečbu. Tento rozdiel môže vplývať na HRU, keďže pacienti naivní na biologickú liečbu môžu mať ochorenie s nižšou závažnosťou.

Vzhľadom na historickú dostupnosť informácií o bezpečnosti a účinnosti prípravku Remicade budú pozorované skupiny v štúdiu obsahovať rôzne počty pacientov. Z toho dôvodu bude odhad skutočného výskytu AE podložený rôznymi štatistickými silami v závislosti od veľkosti podskupín. Šírka intervalov spoľahlivosti okolo odhadovaných frekvencií výskytov sa bude medzi podskupinami líšiť (širšie pri prípravku Remicade). Následne môže byť ťažké zistenia porovnať alebo výsledok porovnania nemusí byť klinicky zmysluplný. V pozorovanej skupine liečenej prípravkom Inflectra sa môžu objaviť udalosti, kým komparačné skupiny môžu byť príliš malé, aby bolo možné určiť, či sú rozdiely medzi podskupinami signifikantné. Údaje je možné hodnotiť v kontexte historicky dostupných informácií o prípravku Remicade. Zistenia z tejto štúdie však budú vzhľadom na charakter a dizajn štúdie deskriptívne, nebudú mať deduktívny charakter.