



**Estudo observacional para avaliar o impacto do biosimilar de infliximab (Inflectra®) na resposta clínica de doentes com doença inflamatória intestinal: uma análise longitudinal de 2 anos do registo do Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal**

**Promotor:** Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal (GEDII)

**Coordenador Científico:** Fernando Magro

- **Em doentes com Doença Inflamatória Intestinal (DII), registrados na base de dados GEDII, pretende-se avaliar o impacto do Inflectra:**
  - na indução da resposta clínica em doentes naïve seguidos por um período de dois anos
  - na indução da remissão clínica em doentes naïve seguidos por um período de dois anos
  - na promoção da cicatrização da mucosa do cólon em doentes naïve seguidos por um período de dois anos
  - na indução da normalização de biomarcadores (calprotectina)

- **Em doentes com Doença Inflamatória Intestinal (DII), registrados na base de dados GEDII, pretende-se avaliar o impacto do Inflectra:**
- na manutenção da remissão clínica em doentes que mudaram de Remicade para Inflectra, seguidos por um período de dois anos
  - na manutenção da remissão endoscópica em doentes que mudaram de Remicade para Inflectra, seguidos por um período de dois anos
  - na manutenção da remissão sem esteróides em doentes e que mudaram de Remicade para Inflectra, seguidos por um período de dois anos
  - na manutenção da remissão sem esteróides em doentes naïve que mudaram de Remicade para Inflectra, seguidos por um período de dois anos
  - em manifestações perianais medidas pelo Índice de Atividade de Doença Perianal (PDAI) em doentes seguidos por um período de dois anos

- **Em doentes com Doença Inflamatória Intestinal (DII), registrados na base de dados GEDII, pretende-se:**
- avaliar a taxa de persistência do Inflectra em doentes seguidos por um período de dois anos
  - avaliar a imunogenicidade do Inflectra em doentes seguidos por um período de dois anos
  - avaliar os níveis séricos de infliximab em doentes seguidos por um período de dois anos
  - avaliar o perfil de segurança do Inflectra em doentes seguidos por um período de dois anos
  - explorar a correlação entre os níveis de calprotectina fecal com cicatrização da mucosa e actividade clínica em doentes tratados com Inflectra
  - explorar a correlação entre os níveis de calprotectina fecal e os níveis de infliximab existentes no soro ao longo um período de dois anos
  - explorar a correlação entre os níveis de calprotectina fecal e o desenvolvimento de anticorpos anti-fármaco ao longo de um período de dois anos
  - Avaliar a os cuidados de saúde utilizados em doentes tratados com Inflectra

1. Doentes, com idade superior a 18 anos, que estejam registrados na base de dados GEDII incluindo:
  - Doentes com Doença de Crohn (DC) moderada a grave, que não responderam após um ciclo completo de corticosteróide e/ou imunossupressor; ou doente com contra-indicação a estas terapêuticas
  - Doentes com Doença de Crohn penetrante que não responderam ao tratamento convencional (incluindo antibióticos, drenagem e terapêutica imunossupressora)
  - Doentes com Colite Ulcerosa (CU) moderada a grave, que tenham tido uma resposta inadequada à terapêutica convencional, incluindo corticosteróides e 6-mercaptopurina (6-MP) ou azatioprina (AZA), ou que sejam intolerantes ou apresentem contra-indicações médicas para essas terapêuticas.
2. Doentes que iniciaram Inflectra de acordo com os critérios do médico, incluindo:
  - Doentes naïves ao anti-TNF-alfa
  - Doentes já a efectuarem tratamento anti-TNF com Inflectra no momento da inclusão no estudo
  - Doentes em tratamento com Remicade com resposta clínica estável (definida como Índice de *Harvey-Bradshaw* <5 - para pacientes com DC; ou *Mayo score* <2 - para os doentes com CU e doentes que fizeram “switch” para Inflectra
2. O fármaco será administrado de acordo com prática hospitalar local
3. Doentes que deram o seu consentimento para serem incluídos no registo da base de dados GEDII

1. Doentes que não são elegíveis para a terapêutica anti-TNF-alfa
2. Doentes que estejam a participar em algum ensaio clínico
3. Doentes que não cumpram a terapêutica.

### 1. Doentes naïve com Doença de Crohn activa, moderada a grave:

- Determinar a proporção de doentes que tiveram resposta clínica (redução de 3 pontos no Índice de *Harvey-Bradshaw*) na semana 14 após a terapia de indução com Inflectra
- Determinar a proporção de doentes com remissão clínica (Índice de *Harvey-Bradshaw*  $\leq 4$  pontos) durante a terapêutica de manutenção com Inflectra nas semanas 14, 22, 30, 38, 46, 54, 62, 70, 78, 86, 94 e 102
- Determinar a proporção de doentes com cicatrização da mucosa (definida como ausência de ulceração da mucosa) durante a terapêutica de manutenção com Inflectra nas semanas 54 e 102
- Determinar a proporção de doentes com biomarcadores normais: calprotectina  $<100\text{g}$  nas semanas 2, 6, 14, 22, 38, 54, 70, 86 e 102.



### 2. Doentes naïve com Doença de Crohn penetrante activa, moderada a grave:

- Determinar a proporção de doentes que tiveram resposta clínica (definida como uma redução de pelo menos 50 por cento do número de fístulas drenadas presentes na linha de base, confirmadas em duas ou mais visitas de estudo consecutivas (é necessário um mínimo de 21 dias entre visitas consecutivas), após a terapia de indução com Inflectra
- Determinar a taxa de perda de resposta durante a terapêutica de manutenção com Inflectra nas semanas 14, 22, 30, 38, 46, 54, 62, 70, 78, 86, 94 e 102
- Determinar o tempo médio para a perda de resposta durante a terapêutica de manutenção com Inflectra

Perda de resposta é definida como um dos seguintes:

- a) recrudescência de fístulas drenadas
- b) necessidade de uma mudança na medicação para DC ou necessidade de terapia adicional para a actividade da doença persistente ou agravamento luminal
- c) necessidade de um procedimento cirúrgico para DC para a doença anal
- d) interrupção da medicação devido a uma percepção de falta de eficácia

### 3. Doentes naïve com Colite Ulcerosa activa, moderada a grave:

- Determinar a proporção de doentes que tiveram resposta clínica (definida como uma redução de 3 pontos no *Partial Mayo Score* na semana 14, após a terapia de indução com Inflectra.  
*Partial Score Mayo: Mayo Score* excluindo o *subscore* para endoscopia (intervalo: 0-9)
- Determinar a proporção de doentes em remissão clínica (definida como *Partial Mayo Score*  $\leq 2$  com *subscore* não individual  $> 1$ ) na semana 14, após a terapia de indução com Inflectra
- Determinar a proporção de doentes com cicatrização da mucosa (definida como *Mayo subscore* para endoscopia  $\leq 1$ ) na semana 14, após a terapia de indução com Inflectra
- Determinar a proporção de doentes em remissão clínica (definida como *Partial Mayo Score*  $\leq 2$  com *subscore* não individual  $> 1$ ) durante a terapia de manutenção com Inflectra nas semanas 14, 22, 38, 54, 70, 86 e 102 )
- Determinar a taxa de cicatrização da mucosa (definido como *Mayo subscore* para endoscopia  $\leq 1$ ) durante a terapia de manutenção com Inflectra nas semanas 54 e 102
- Determinar a proporção de doentes com biomarcadores normais: calprotectina  $<100$  mg/g nas semanas 2, 6, 14, 22, 38, 54, 70, 86 e 102.

### 1. Doentes com Doença de Crohn que mudaram de Remicade para Inflectra:

- Determinar a proporção de doentes em remissão clínica (definida como Índice de *Harvey-Bradshaw*  $\leq 4$  pontos) em cada visita até à semana 102

### 2. Doentes com Doença de Crohn penetrante que mudaram de Remicade para Inflectra:

- Determinar a taxa de perda de resposta durante a terapia de manutenção com Inflectra em cada visita até à semana 102
- Determinar o tempo médio de perda de resposta durante a terapia de manutenção com Inflectra

Perda de resposta é definida como um dos seguintes:

- a) recrudescência de fístulas drenadas
- b) necessidade de uma mudança na medicação para DC ou necessidade de terapia adicional para a actividade da doença persistente ou agravamento luminal
- c) necessidade de um procedimento cirúrgico para DC para a doença anal
- d) interrupção da medicação devido a uma percepção de falta de eficácia

### 3. Doentes com Colite Ulcerosa que mudaram de Remicade para Inflectra:

- Determinar a proporção de doentes em remissão clínica (definida como *Partial Mayo Score*  $\leq 2$  com *subscore* não individual  $> 1$ ) durante a terapia com Inflectra em cada visita
- Determinar a taxa de cicatrização da mucosa (definida como *Mayo subscore* para endoscopia  $\leq 1$ ) durante a terapia com Inflectra nas semanas 14, 54 e 102. As proporções encontradas em cada visita será comparada com a proporção encontrada no *baseline* (tempo de iniciação do Inflectra )

### 4. Doentes naïve com Doença de Crohn perianal

- Avaliar a mudança no *score* do PDAI nas semanas 2, 6, 14, 22, 38, 54, 70, 86 e 102, comparando com o *score baseline*.

### Para todos os doentes:

- Determinar a proporção de doentes que descontinuaram o Inflectra durante os dois anos de seguimento, e o motivo para a suspensão (persistência no Inflectra)
- Determinar as taxas de *status* e a remissão clínica em doentes que não realizam terapêutica com esteróides nas semanas 30, 54 e 102 – doentes que realizam terapia com corticosteróides no início do estudo
- Determinar a incidência de eventos adversos (graves e não graves) durante todo o período de observação, incluindo eventos adversos de especial interesse (AEs).
  - AEs incluem, entre outros: - reações relacionadas com a infusão
    - infecções oportunistas
    - valores anormais de laboratório
- Avaliar o desenvolvimento de anticorpos anti-fármaco (+ ou -) em cada visita (basal, semanas 2, 6, 14, 22, 30, 38, 46, 54, 62, 70, 78, 86, 94, 102).
- Determinar os níveis séricos de infliximab em cada visita (basal, semanas 2, 6, 14, 22, 30, 38, 46, 54, 62, 70, 78, 86, 94, 102).

### Para todos os doentes (cont.):

- Correlacionar os níveis de calprotectina fecal com a cicatrização da mucosa (definido como *Mayo subscore* para endoscopia  $\leq 1$ , para doentes com CU)
- Correlacionar os níveis de calprotectina fecal com a pontuação do Índice de *Harvey-Bradshaw*, para doentes com DC
- Níveis de calprotectina fecal e níveis séricos de infliximab para cada visita
- Níveis de calprotectina fecal e presença de anticorpos anti-fármaco (+ ou -) para cada visita
- Descrever a utilização de cuidados de saúde:
  - Hospitalizações relacionadas com a DII (número de hospitalizações e duração da estadia)
  - Tipo de cirurgia
  - Internamento de emergência (número de admissões)
  - Tratamentos (dose e duração do tratamento)
  - Consultas médicas (número de consultas e especialidade)
  - Exames (tipo e número de exames).

## Cronograma A (aplicável para doentes com DC e DC penetrante)

| Information to be collected  | Infliximab        |    |    |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |   |                                   |
|--|-------------------|----|----|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|---|-----------------------------------|
|  | Induction period* |    |    | Maintenance period - data collection time points (24-month follow up) |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |   | Or completion of Fup <sup>3</sup> |
|  | Day1 or basal     | W2 | W6 | W14   | W22 | W30 | W38 | W46 | W54 | W62 | W70 | W78 | W86 | W94 | W102 |   |                                   |
| Date of birth  | X <sup>4</sup>    |    |    |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |   |                                   |
| Sex  | X <sup>4</sup>    |    |    |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |   |                                   |
| Height   | X <sup>4</sup>    |    |    |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |   |                                   |
| Weight   | X                 | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X |                                   |
| BMI  | X                 | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X |                                   |
| Smoking status   | X <sup>4</sup>    |    |    |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |   |                                   |
| Medical history  | X <sup>4</sup>    |    |    |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |   |                                   |
| Comorbidities  | X                 | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X |                                   |
| Disease presentation   | X <sup>4</sup>    |    |    |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |   |                                   |
| Diagnosis CD, location, steroid behavior, prognostic classification. | X <sup>4</sup>    |    |    |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |   |                                   |
| Clinical activity (HBI)  | X                 | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X |                                   |
| Nr of draining fistulaes (fistulizing CD)                            | X                 | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X |                                   |
| PDAI (perianal CD)   | X                 | X  | X  | X   | X   |     | X   |     | X   |     | X   |     | X   |     | X    | X |                                   |
| Dose of Inflectra administered                                       | X                 | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X |                                   |
| Endoscopy  | X                 |    |    |   |     |     |     |     | X   |     |     |     |     |     | X    | X |                                   |
| Concomitant therapies  | X                 | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X |                                   |
| Routine laboratory parameters  | X                 | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X |                                   |
| Serum infliximab levels <sup>1</sup>                                 | X                 | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X |                                   |
| Anti-drug antibodies <sup>1</sup>                                    | X                 | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X |                                   |
| Fecal sample (calprotectin levels) <sup>2</sup>                      | X                 | X  | X  | X   | X   |     | X   |     | X   |     | X   |     | X   |     | X    | X |                                   |
| Adverse reactions  | X                 | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X |                                   |
| Use of health resources  | X                 | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X |                                   |

\* Data related with induction period **will only be collected** for biologic-naïve patients starting Inflectra. Data related with maintenance period is applicable both to biologic-naïve patients and patients who switched from Remicade. W = week, HBI = Harvey Bradshaw Index, PDAI, Perianal Disease Activity Index.

<sup>1</sup> Blood sample to be collected prior to each infusion of Inflectra at the scheduled appointment. Sample will be analyzed by Central Laboratory.

<sup>2</sup> Stool sample to be collected and sent for Central Laboratory

<sup>3</sup> Patients in maintenance with Inflectra at study inclusion will be followed every 8 weeks (or every 6 weeks, if required) until completing the 24-month follow up period;

<sup>4</sup> Basal data to be collected, regardless of the patient's treatment status at study inclusion.

## Cronograma B (aplicável para doentes com CU)

| Information to be collected                                   | Infliximab        |    |    |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |   |                                   |
|---|-------------------|----|----|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|---|-----------------------------------|
|   | Induction period* |    |    | Maintenance period - data collection time points (24-month follow up) |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |   | Or completion of Fup <sup>3</sup> |
|   | Day1 or basal     | W2 | W6 | W14   | W22 | W30 | W38 | W46 | W54 | W62 | W70 | W78 | W86 | W94 | W102 |   |                                   |
| Date of birth   | X <sup>4</sup>    |    |    |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |   |                                   |
| Sex   | X <sup>4</sup>    |    |    |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |   |                                   |
| Height  | X <sup>4</sup>    |    |    |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |   |                                   |
| Weight  | X                 | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X |                                   |
| BMI   | X                 | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X |                                   |
| Smoking status  | X <sup>4</sup>    |    |    |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |   |                                   |
| Medical history   | X <sup>4</sup>    |    |    |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |   |                                   |
| Comorbidities   | X                 | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X |                                   |
| Disease presentation  | X <sup>4</sup>    |    |    |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |   |                                   |
| Diagnosis UC, location, steroid behavior, prognostic classif. | X <sup>4</sup>    |    |    |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |   |                                   |
| Clinical activity (Partial Mayo)                              | X                 | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X |                                   |
| Dose of Inflectra administered                                | X                 | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X |                                   |
| Endoscopy   | X                 |    |    | X   |     |     |     |     | X   |     |     |     |     |     | X    | X |                                   |
| Concomitant therapies   | X                 | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X |                                   |
| Routine laboratory parameters                                 | X                 | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X |                                   |
| Serum infliximab levels <sup>1</sup>                          | X                 | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X |                                   |
| Anti-drug antibodies <sup>1</sup>                             | X                 | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X |                                   |
| Fecal sample (calprotectin levels) <sup>2</sup>               | X                 | X  | X  | X   | X   |     | X   |     | X   |     | X   |     | X   | X   | X    | X |                                   |
| Adverse reactions   | X                 | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X |                                   |
| Use of health resources                                       | X                 | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X |                                   |

\* Data related with induction period **will only be collected** for biologic-naïve patients starting Inflectra. Data related with maintenance period is applicable both to biologic-naïve patients and patients who switched from Remicade.

<sup>1</sup> Blood sample to be collected prior to each infusion of Inflectra at the scheduled appointment. Sample will be analyzed by Central Laboratory.

<sup>2</sup> Stool sample to be collected and sent for Central Laboratory

<sup>3</sup> Patients in maintenance with Inflectra at study inclusion will be followed every 8 weeks (or every 6 weeks, if required) until completing the 24-month follow up period;

<sup>4</sup> Basal data to be collected, regardless of the patient's treatment status at study inclusion.

W = week.

### **A - Protocolo de recolha de amostras para doseamento dos níveis de IFX e anti-IFX no soro**

(Basal + todas as visitas e VISITA de descontinuação, caso exista)

- Colher 5 mL de sangue venoso periférico para tubo seco (de bioquímica), EM TODAS AS VISITAS (**Caso haja descontinuação do tratamento colher sangue na visita da descontinuação**);
- Deixar o sangue à temperatura ambiente por 1 hora para retracção do coágulo;
- Centrifugar o sangue a 1500 g ( $\approx 3000\text{rpm}$ ) durante 10 minutos;
- Separar o soro para 2 criotubos, devidamente etiquetados\*;
- Congelar o soro a  $-20^{\circ}\text{C}$ ;

As amostras de soro podem ser acumuladas e enviadas quando houver um nº considerável de amostras. O envio destas amostras obriga a transporte refrigerado.

---

\* **Etiquetas** - no criotubo deverá constar uma etiqueta com a seguinte informação: **Número do site (centro) + código do doente (CRF) + nº da visita + data de colheita. As etiquetas serão enviadas juntamente com os kits de colheita**



### B- Protocolo de recolha de amostras para doseamento de Calprotectina fecal

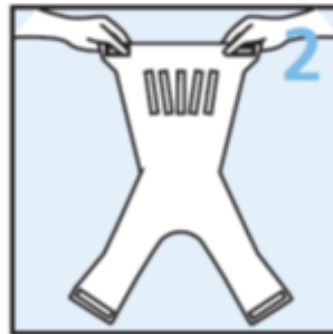
(Basal; na fase de Indução (todas as visitas); na fase de manutenção: visita 14, visita 22, visita 38, visita 54, visita 70, visita 86, visita 102 e Visita de descontinuação, caso exista)

#### a) Recolha de fezes

Colher, no mínimo, 2 g de amostra fecal com ajuda do EasySampler kit



Levante o assento da sanita e limpe a superfície



Remova a tira que protege a fita adesiva do EasySampler



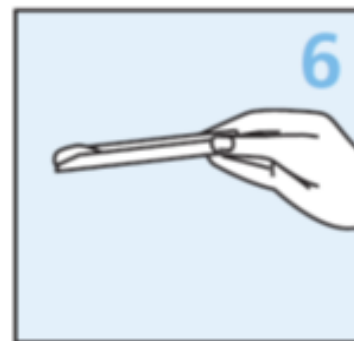
Cole metade do EasySampler à parte detrás da sanita. Assegure-se que o centro do EasySampler está a formar uma espécie de taça e cole a outra metade do EasySampler à parte frontal da sanita



Baixe o assento da sanita



Defequa



Colha a amostra de fezes



Levante o assento da sanita, descole o EasySampler e puxe o autoclismo, deixando o EasySampler seguir com o fluxo de água

### Importante:

Repita a descarga até um fluxo de 10-15 L de água;

Restos de fita adesiva poderão ser removidos com álcool etílico.

### **b) Armazenamento de amostras de fezes**

Para cada doente, a amostra fecal deve ser recolhida, num tubo devidamente identificado\*. Será necessário no mínimo 2 g de amostra. As amostras podem ficar armazenadas até ao seu envio, entre 2 a 8°C, num prazo **máximo de 48 horas após a colheita**.

---

\* **Etiquetas** - no criotubo deverá constar uma etiqueta com a seguinte informação: ***Número do site (centro) + código do doente (CRF) + nº da visita + data de colheita. As etiquetas serão enviadas juntamente com os kits de colheita.***

O centro deverá contactar o GEDII (Dr.ª Sandra Dias, email: [gedi@med.up.pt](mailto:gedi@med.up.pt)), informando a necessidade do serviço de transporte.

**Study:** **SIMREGISTER**

“A study in the real-world practice to evaluate the impact of biosimilar infliximab (inflectra) in clinical outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: a 2-year longitudinal analysis from the GEDII registry”

Sponsor: GEDII

Site Nr: \_\_\_\_

Patient ID (CRF Nr) #: \_\_\_\_

Week Nr \_\_\_\_

Date of Birth (month/year): \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Gender at birth: \_\_\_\_

| Shipped Samples<br>(tick when applicable) | Description               | Collection Date<br>(day/month/year) | Sample ID |
|---|---------------------------|-------------------------------------|-----------|
|   | <u>Fecal Calprotectin</u> |                                     |           |
|   | IFX                       |                                     |           |

**REQUESTER INFORMATION**

Name: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Signature: \_\_\_\_\_

ENCLOSE THE ORIGINAL OF THIS FORM WITH THE SAMPLES BEING SHIPPED TO THE CENTRAL  
LAB. A COPY SHOULD BE LEFT AT SITE.

FOR SAMPLE SHIPMENT PLEASE CONTACT GEDII: [gedi@med.up.pt](mailto:gedi@med.up.pt)