

Titolo del protocollo:

Studio di coorte dell'efficienza clinica **REAL**-life di **ADAl**imumab nel trattamento della **Colite Ulcerosa** in Italia (**REALADA-UC**)

REAL-life effectiveness of **ADAl**imumab for the treatment of **Ulcerative Colitis** in Italy: a cohort study (**REALADA-UC**)

Introduzione

Il trattamento con adalimumab della colite ulcerosa è stato approvato in Italia da maggio 2014, da allora tutti i pazienti italiani sottoposti a tale trattamento (in misura ampiamente superiore a 800 casi ad oggi), sono stati inclusi in una coorte prospettica di soggetti, che hanno risposto a uguali indicazioni per il trattamento ed a uguali tempistiche di controllo clinico, con misurazione periodica del Mayo score come indice di attività clinica, richiesta dal registro di monitoraggio attivo.

La resa terapeutica di ogni farmaco risulta essere diversa confrontando i dati di efficacia degli studi clinici approvativi, in questo caso quelli provenienti dagli studi ULTRA, e quelli di efficienza clinica nella comune pratica clinica. In questo caso i pazienti trattati in Italia hanno seguito tutti un processo di valutazione dei criteri per l'ammissione al trattamento omogeneo, e tutti sono stati seguiti in maniera uniforme per protocollo alle settimane +4, +8 e poi ogni 8 settimane successivamente, sino all'interruzione anticipata del trattamento per eventi avversi, decisione del clinico o del paziente.

Dati di real-life tanto omogenei non sono generalmente disponibili e **obiettivo primario** del presente studio clinico è quello di verificare:

1. Persistenza dei pazienti in trattamento attivo nella vita reale (come surrogato dell'efficienza clinica)
2. Sicurezza del trattamento nella vita reale
3. Frequenza di intervento chirurgico per refrattarietà

Obiettivi secondari sono quelli di verificare:

- Frequenza e durata dell'intensificazione del trattamento ed effetti dell'intensificazione su persistenza del trattamento, sicurezza ed intervento chirurgico
- Impatto del co-trattamento con steroidi orali sulla durata del mantenimento del trattamento con adalimumab e sul rischio di colectomia
- Impatto del co-trattamento con tiopurine sulla durata del mantenimento del trattamento con adalimumab e sul rischio di colectomia
- Impatto del co-trattamento con terapia topica sulla durata del mantenimento del trattamento con adalimumab e sul rischio di colectomia
- Impatto della terapia con adalimumab in termini di risparmio di terapia steroidea
- Impatto della storia di malattia pregressa sull'efficienza della terapia con adalimumab (durata, estensione, storia terapeutica precedente, età, genere)
- Covariate associate al rischio di eventi avversi infettivi, eventi avversi generali, colectomia, interruzione del trattamento per inefficacia

Tipo di studio clinicoe

Studio retrospettivo osservazionale non-interventistico spontaneo multicentrico, non sponsorizzato (fase IV).

Materiali e metodi

Ogni centro partecipante ricostruirà le liste dei pazienti arruolati al trattamento con adalimumab a partire da maggio 2014.

I soggetti che accetteranno, previa firma di apposito consenso informato e di modulo di consenso specifico per il trattamento dei dati sensibili, la partecipazione allo studio, vedranno rispettato il diritto alla tutela dei loro dati sensibili, che saranno raccolti e trattati in maniera anonimizzata per permettere le analisi cliniche indipendentemente dall'identità dei soggetti stessi.

I medici aderenti al protocollo di studio procederanno al recupero dei dati necessari astraendoli seguendo una griglia di estrazione predefinita per tutti i centri, a partire dai documenti originali (dati presenti sulle schede ambulatoriali). In caso di dati conflittuali, i clinici del centro rivaluteranno il caso per riconciliare i conflitti rilevati, e qualora alcuni dei dati non fossero disponibili, in primis verranno richiesti ai pazienti, ed in caso di persistente assenza, verranno considerati come 'missing' ai fini delle analisi.

Si procederà ad un'analisi intermedia dei dati per verificare la consistenza del campione e l'eventuale necessità di ampliare il campione per verificare la significatività di trend terapeutici inaspettati tra sottogruppi.

La potenza del campione per identificare differenze dell'ordine del 25% (e.g. tra 25% di risposta mantenuta e 50% in un diverso sottogruppo a migliore prognosi), accettando un errore alfa di 0.05 ed un errore beta di 0.10, richiederebbe 170 pazienti (80 per gruppo); tuttavia stante la necessità di immaginare correzioni per confronti multipli, ed ipotizzando una distribuzione asimmetrica, con solo 1/3 o 1/4 di pazienti che possano appartenere ai sottogruppi a migliore risposta, il campione cui si mirerà sarà di almeno 330 soggetti, per garantire la possibilità di osservare con significatività differenze inferiori (20% tra 30 e 50%) con errore alfa di 0.05 ed errore beta di 0.05, ma numerosità di almeno 450 pazienti saranno auspicabili per consentire un'adeguata attendibilità anche in confronti multipli.

L'analisi statistica dei dati si baserà su statistica descrittiva, con frequenze, mediane e misure di dispersione, secondo il tipo di dato, e sull'analisi delle curve di sopravvivenza secondo Kaplan-Maier per l'analisi tempo-dipendente dei fattori associati agli outcome. Inoltre verranno utilizzate analisi tempo-dipendenti con regressione di Cox per verificare gli elementi indipendentemente associati agli outcomes.

In allegato la CRF con le specifiche di registrazione dei dati clinici (**Appendice 1**) ed i moduli per informativa del paziente e consenso informato allo studio ed al trattamento dei dati personali, per informativa del Medico Curante, e per informativa e per il consenso al trattamento dei dati personali (**Appendice 2**). La lista dei responsabili della sperimentazione negli altri Centri clinici è contenuta nell'**Allegato 3**.

Appendice 1.**Scheda raccolta dati**

La scheda raccolta dati anonimizzati sarà approntata in un apposito file Excel, con salvataggio attraverso invio periodico al Centro coordinatore, e backup quotidiano/settimanale sulla base delle frequenze di invio. I Centri manterranno localmente una scheda cartacea per la decodifica delle sigle del Centro, cui accedere in caso di queries sui dati.

I dati saranno raccolti in base alle specifiche contenute in **Tabella 1**.

Tabella 1. Variabili e modalità compilative per lo studio REALADA-UC.

VARIABILE	MODALITÀ COMPILAZIONE
Centro	Sigla centro
Sigla paziente	Sigla con iniziali paziente
Genere	Genere: 1= femminile, 2=maschile
Data di nascita	Data nascita: gg/mm/aaaa
Data diagnosi	Data diagnosi: gg/mm/aaaa, se noto solo anno: 01/06/aaa, se solo mese/anno 15/mm/aaaa
Estensione	Estensione: 1: proctite, 2: sinistra, 3: pancolite o subtotale
Pregresso anti-TNF?	0=no (naive), 1=sì (experienced)
Motivo stop antiTNF	1=inefficacia primaria, 2=perdita progressiva di risposta; 3= infezione; 4=evento avverso non-infettivo
Precedente ottimizzazione antiTNF	0=no, 1=sì con aumento dose/riduzione frequenza, 2= sì con COMBO 3=sì con entrambi
Data inizio precedente anti-TNF	Data inizio: gg/mm/aaaa, se noto solo anno: 01/06/aaa, se solo mese/anno 15/mm/aaaa, lasciare vuoto se naive
Data stop precedente anti-TNF	Data interruzione: gg/mm/aaaa, se noto solo anno: 01/06/aaa, se solo mese/anno 15/mm/aaaa, lasciare vuoto se naive
Fumo?	0=non fumatore o ex da >6 mesi, 1=fumatore attivo (o ex da <6 mesi)
Peso_basale	Peso in kg, segnare solo kg interi
Altezza_basale	altezza in m, con 2 cifre decimali
PCR_basale (normalizzare)	valore di PCR in mg/l, se altra unità di misura o se intervallo di riferimento diverso da <5 mg/l, segnalarlo a latere, per trasformazione univoca
Hgb_basale (g/dl)	valore Hb basale in g/dl
PMS_Stool_bas	Punteggio di partial Mayo score per evacuazioni (valori ammessi 0-1-2-3, in accordo con le definizioni standard)
PMS_Blood_bas	Punteggio di partial Mayo score per sanguinamento rettale (valori ammessi 0-1-2-3, in accordo con le definizioni standard)
PMS_PGA_bas	Punteggio di partial Mayo score per giudizio clinico complessivo (valori ammessi 0-1-2-3, in accordo con le definizioni standard)
PMS_tot_bas	Somma del punteggio di partial Mayo score
Mayo Endo_bas	Score endoscopico basale (valori ammessi 0-1-2-3)
FMS_bas	Mayo score completo al basale
EIMs?	0=non manifestazioni extraintestinali attive al basale, 1=una o più manifestazioni extraintestinali attive al basale
Steroidodipendenza pregressa?	0=no, 1=sì

Terapia con tiopurina attiva?	0=no, 1=sì, si intende terapia in atto al momento dell'inizio della terapia con ADA
Data inizio AZA	Data di inizio della terapia con azatioprina: gg/mm/aaaa, se noto solo anno: 01/06/aaa, se solo mese/anno 15/mm/aaaa
Terapia con GCS?	0=no, 1=sì, si intende terapia in atto al momento dell'inizio della terapia con ADA
Data inizio GCS	Data di inizio del ciclo steroideo in atto al momento dell'inizio dell'adalimumab: gg/mm/aaaa, se noto solo anno: 01/06/aaa, se solo mese/anno 15/mm/aaaa
Dose GCS in mg	Dose in mg/die di prednisone o equivalenti
Terapia topica?	0=no, 1=sì, si intende terapia in atto al momento dell'inizio della terapia con ADA
Tipo terapia topica	1=5ASA supp, 1=BDP supp, 3=5ASA clismi, 4=BDP/GCS clismi, 5=combinazione 5ASA e BDP/GCS
Data inizio ADA	gg/mm/aaa
w8 efficacy	0=non superata valutazione efficacia sec criteri AIFA, 1= superamento della valutazione di efficacia; NB: valore da non completare se non raggiunte le 8 settimane di terapia
Data w8	gg/mm/aaa
PCR_w8 (normalizzare)	valore di PCR in mg/l, se altra unità di misura o se intervallo di riferimento diverso da <5 mg/l, segnalarlo a latere, per trasformazione univoca; NB: valore da non completare se non raggiunte le 8 settimane di terapia
Hgb_w8 (g/dl)	valore Hb a 8 settimane in g/dl; NB: valore da non completare se non raggiunte le 8 settimane di terapia
PMS_Stool_w8	Punteggio di partial Mayo score per evacuazioni (valori ammessi 0-1-2-3, in accordo con le definizioni standard); NB: valore da non completare se non raggiunte le 8 settimane di terapia
PMS_Blood_w8	Punteggio di partial Mayo score per sanguinamento rettale (valori ammessi 0-1-2-3, in accordo con le definizioni standard); NB: valore da non completare se non raggiunte le 8 settimane di terapia
PMS_PGA_w8	Punteggio di partial Mayo score per giudizio clinico complessivo (valori ammessi 0-1-2-3, in accordo con le definizioni standard); NB: valore da non completare se non raggiunte le 8 settimane di terapia
PMS_tot_w8	Somma del punteggio di partial Mayo score; NB: valore da non completare se non raggiunte le 8 settimane di terapia
Dose GCS in mg_w8	Dose in mg/die di prednisone o equivalenti alla settimana 8; 0 se sospeso o non in atto
Tiopurina attiva_w8	0=no, 1=sì alla settimana 8 (azatioprina o 6MP)
Terapia topica_w8	0=no, 1=sì, si intende terapia in atto alla settimana 8
Tipo topica_w8	1=5ASA supp, 1=BDP supp, 3=5ASA clismi, 4=BDP/GCS clismi, 5=combinazione 5ASA e BDP/GCS
Intensificazione?	0=no, 1=sì
Data intensificazione	gg/mm/aaa; valore da completare solo per chi ha outcome=1
Data stop intensificazione	gg/mm/aaa; NB: valore da non completare se non effettuato nuovo passaggio a eow
Interruzione?	0=no, 1=sì
Data interruzione ADA	gg/mm/aaa; valore da completare solo per chi ha outcome=1
Ragione interruzione ADA	0=pieno benessere, iniziativa medica; 1=pieno benessere, iniziativa paziente; 2=reazione avversa/intolleranza; 3=attività di malattia non adeguatamente controllata
Colectomia?	0=no, 1=sì
Data colectomia	gg/mm/aaa; valore da completare solo per chi ha colectomia=1
Complicanze colectomia?	0=no, 1=sì lievi, 2=sì gravi; valore da completare solo per chi ha colectomia=1
Descrizione complicanze	Descrizione breve; valore da completare solo per chi ha complicanze=1
Evento avverso	0=no, 1=sì

Data evento avverso	gg/mm/aaa; valore da completare solo per chi ha outcome diverso da 0
Tipo evento avverso	Breve descrizione
Rescue treatment?	0=no, 1=sì
Terapia rescue	1= terapia steroidea + immunosoppressore, 2= IFX, 3= GOL, 4= VDZ, 5=terapia sperimentale; valore da completare solo per chi ha rescue diverso da 0
Data inizio rescue	gg/mm/aaa; valore da completare solo per chi ha rescue diverso da 0
Risultato rescue	0=non-risposta clinica, 1=risposta clinica; valore da completare solo per chi ha rescue diverso da 0
m+6 efficacy	0=non superata valutazione efficacia sec criteri AIFA, 1= superamento della valutazione di efficacia; NB: valore da non completare se non raggiunte li 6 mesi di terapia
Data m+6	gg/mm/aaa; valore da completare solo per chi ha raggiunto i 6 mesi di terapia
PCR_m+6 (normalizzare)	valore di PCR in mg/l, se altra unità di misura o se intervallo di riferimento diverso da <5 mg/l, segnalarlo a latere, per trasformazione univoca
Hgb_m+6 (g/dl)	valore Hb a 6 mesi in g/dl
PMS_Stool_m+6	Punteggio di partial Mayo score per evacuazioni (valori ammessi 0-1-2-3, in accordo con le definizioni standard)
PMS_Blood_m+6	Punteggio di partial Mayo score per sanguinamento rettale (valori ammessi 0-1-2-3, in accordo con le definizioni standard)
PMS_PGA_m+6	Punteggio di partial Mayo score per giudizio clinico complessivo (valori ammessi 0-1-2-3, in accordo con le definizioni standard)
PMS_tot_m+6	Somma del punteggio di partial Mayo score
Dose GCS in mg_m+6	Dose in mg/die di prednisone o equivalenti a 6 mesi; 0 se sospeso o non in atto
Tiopurina attiva_m+6	0=no, 1=sì a 6 mesi (azatioprina o 6MP)
Terapia topica_m+6	0=no, 1=sì, si intende terapia in atto a 6 mesi
Tipo topica_m+6	1=5ASA supp, 1=BDP supp, 3=5ASA clismi, 4=BDP/GCS clismi, 5=combinazione 5ASA e BDP/GCS
Data m+12	gg/mm/aaa; valore da completare solo per chi ha raggiunto i 12 mesi di terapia
PCR_m+12(normalizzare)	valore di PCR in mg/l, se altra unità di misura o se intervallo di riferimento diverso da <5 mg/l, segnalarlo a latere, per trasformazione univoca
Hgb_m+12 (g/dl)	valore Hb a 1 anno in g/dl
PMS_Stool_m+12	Punteggio di partial Mayo score per evacuazioni (valori ammessi 0-1-2-3, in accordo con le definizioni standard)
PMS_Blood_m+12	Punteggio di partial Mayo score per sanguinamento rettale (valori ammessi 0-1-2-3, in accordo con le definizioni standard)
PMS_PGA_m+12	Punteggio di partial Mayo score per giudizio clinico complessivo (valori ammessi 0-1-2-3, in accordo con le definizioni standard)
PMS_tot_m+12	Somma del punteggio di partial Mayo score
Dose GCS in mg_m+12	Dose in mg/die di prednisone o equivalenti a 1 anno; 0 se sospeso
Tiopurina attiva_m+12	0=no, 1=sì a 1 anno (azatioprina o 6MP)
Terapia topica_m+12	0=no, 1=sì, si intende terapia in atto a 1 anno
Tipo topica_m+12	1=5ASA supp, 1=BDP supp, 3=5ASA clismi, 4=BDP/GCS clismi, 5=combinazione 5ASA e BDP/GCS
Data m+18	gg/mm/aaa; valore da completare solo per chi ha raggiunto i 18 mesi di terapia
PMS_Stool_m+18	Punteggio di partial Mayo score per evacuazioni (valori ammessi 0-1-2-3, in accordo con le definizioni standard)
PMS_Blood_m+18	Punteggio di partial Mayo score per sanguinamento rettale (valori ammessi 0-1-2-3, in accordo con le definizioni standard)
PMS_PGA_m+18	Punteggio di partial Mayo score per giudizio clinico complessivo (valori ammessi 0-1-2-3, in accordo con le definizioni standard)
PMS_tot_m+18	Somma del punteggio di partial Mayo score

Dose GCS in mg_m+18	Dose in mg/die di prednisone o equivalenti a 1.5 anni; 0 se sospeso o non in atto
Tiopurina attiva_m+18	0=no, 1=sì a 1.5 anni (azatioprina o 6MP)
Terapia topica_m+18	0=no, 1=sì, si intende terapia in atto a 1.5 anni
Tipo topica_m+18	1=5ASA supp, 1=BDP supp, 3=5ASA clismi, 4=BDP/GCS clismi, 5=combinazione 5ASA e BDP/GCS
Data m+24	gg/mm/aaa; valore da completare solo per chi ha raggiunto i 24 mesi di terapia
PCR_m+24 (normalizzare)	valore di PCR in mg/l, se altra unità di misura o se intervallo di riferimento diverso da <5 mg/l, segnalarlo a latere, per trasformazione univoca
Hgb_m+24 (g/dl)	valore Hb a 2 anni in g/dl
PMS_Stool_m+24	Punteggio di partial Mayo score per evacuazioni (valori ammessi 0-1-2-3, in accordo con le definizioni standard)
PMS_Blood_m+24	Punteggio di partial Mayo score per sanguinamento rettale (valori ammessi 0-1-2-3, in accordo con le definizioni standard)
PMS_PGA_m+24	Punteggio di partial Mayo score per giudizio clinico complessivo (valori ammessi 0-1-2-3, in accordo con le definizioni standard)
PMS_tot_m+24	Somma del punteggio di partial Mayo score
Dose GCS in mg_m+24	Dose in mg/die di prednisone o equivalenti a 2 anni; 0 se sospeso o non in atto
Tiopurina attiva_m+24	0=no, 1=sì a 2 anni (azatioprina o 6MP)
Terapia topica_m+24	0=no, 1=sì, si intende terapia in atto a 2 anni
Tipo topica_m+24	1=5ASA supp, 1=BDP supp, 3=5ASA clismi, 4=BDP/GCS clismi, 5=combinazione 5ASA e BDP/GCS
Data Final	gg/mm/aaa; valore da completare per ultima visita con trattamento attivo oltre i 2 anni
PCR_final(normalizzare)	valore di PCR in mg/l, se altra unità di misura o se intervallo di riferimento diverso da <5 mg/l, segnalarlo a latere, per trasformazione univoca
Hgb_final (g/dl)	valore Hb alla visita finale in g/dl
PMS_Stool_final	Punteggio di partial Mayo score per evacuazioni (valori ammessi 0-1-2-3, in accordo con le definizioni standard)
PMS_Blood_final	Punteggio di partial Mayo score per sanguinamento rettale (valori ammessi 0-1-2-3, in accordo con le definizioni standard)
PMS_PGA_final	Punteggio di partial Mayo score per giudizio clinico complessivo (valori ammessi 0-1-2-3, in accordo con le definizioni standard)
PMS_tot_final	Somma del punteggio di partial Mayo score
Dose GCS in mg_final	Dose in mg/die di prednisone o equivalenti a visita finale; 0 se sospeso o non in atto
Tiopurina attiva_final	0=no, 1=sì a visita finale (azatioprina o 6MP)
Terapia topica_final	0=no, 1=sì, si intende terapia in atto a visita finale
Tipo topica_final	1=5ASA supp, 1=BDP supp, 3=5ASA clismi, 4=BDP/GCS clismi, 5=combinazione 5ASA e BDP/GCS
Endoscopia_final	0=no, 1=sì a visita finale
Mayo endoscopic_final	Score endoscopico finale (valori ammessi 0-1-2-3)
FMS_final	Mayo score completo al finale
Data endoscopia_final	gg/mm/aaaa

Appendice 2.

In allegato i moduli:

- 1. MODULO INFORMATIVA PER IL PAZIENTE E CONSENSO INFORMATO ALLO STUDIO**
- 2. MODULO INFORMATIVA PER IL MEDICO CURANTE**
- 3. MODULO INFORMATIVA TRATTAMENTO DEI DATI E CONSENSO**

Appendice 3.

In allegato la lista dei 56 Centri Partecipanti con responsabile e dati essenziali per il contatto