

Levélcím: I. sz. Belgyógyászati Klinika, 6701 Szeged, Korányi fasor 8-10.

A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata

beavatkozással járó vizsgálatok¹ számára²

A kitöltött nyomtatvány adatait az etikai véleményt adó Regionális Kutatásetikai Bizottságnak korlátozás nélkül hozzáférhetővé kell tennie bárki számára.

A kutatás-fejlesztési tevékenység során létrejövő szellemi javakat Magyarországon több törvény is védi.³ Ugyanakkor a Helsinki Nyilatkozat 16. pontja, az Ovideoi Egyezményt hatályba léptető 2002. évi VI. törvény, és az orvosi kutatások végzéséről szóló miniszteri rendelet az emberen végzett orvosi kutatások etikus folytatása érdekében megkövetelik az etikai bizottságoktól, hogy a közvéleményt tájékoztassák az általuk véleményezett kutatások fontosabb adatairól. A közvélemény tájékoztatásának célja: az etikai bizottság munkájának nyilvánossága, a kutatások alanyai alapvető emberi jogainak biztosítása.

A 2007. III. 10-től hatályos 1/2007. (I. 24.) EüM rendelettel módosított 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet szerint az alább felsorolt, a kutatási tervben megtalálható adatok közérdekű adatok, amelyeket bárki korlátozás nélkül megismerhet. Kérjük, hogy a szellemi alkotások oltalmának védelmét is szem előtt tartva, a nem nyilvános kutatási terv alapján töltsék ki ezt a táblázatot. A közvélemény és az alanyok tisztességes, lényegre törő tájékoztatását tartsa elsődleges szempontnak. A kutatási terv szakmai-etikai jóváhagyása után, az etikai bizottság a saját honlapján minden érdeklődő számára közzé teheti az itt megadott közérdekű adatokat. **Szakmai vagy szolgálati titoknak minősülő, illetve a kutatás érdekeit veszélyeztető adatot ne közöljön!**

A téma megnevezése (nem kell, hogy megegyezzen a kutatási protokoll címével)

Originális infliximabról történő váltás biohasonló készítményre a finanszírozási protokoll változása következtében – a váltás biztonságosságának vizsgálata

gyulladásos bélbetegek körében

A kérelem iktatási száma: 59/2020-SZTE

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása:

Prof. Dr. Molnár Tamás, egyetemi tanár, belgyógyász-gasztroenterológus

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

Prospektív vizsgálatunkban célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk az originális infliximab kezeléssel a biohasonló infliximabra történő váltás hatékonyságát és biztonságosságát.

¹ A 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 20/B. § g) és h) pontjai szerint:

g.) *beavatkozással járó vizsgálat (interventional trial)*: fizikai beavatkozással járó orvostudományi kutatás és minden olyan beavatkozással járó kutatás, amely a vizsgálati alany lelki egészségére nézve kockázattal jár

² Ez a nyomtatvány a 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 8. § (3) és (4) bekezdéseinek 2008. szeptember 1-jén hatályos szövege alapján készült.

³ A találmányok szabadalmi oltalmáról szóló 1995. évi XXXIII. törvény, a szerzői jogról szóló 1999. évi LXXVI. törvény.

Vizsgálni fogjuk a váltást követően a vér infliximab és infliximab ellenes antitest szintjét, továbbá a széklet calprotectin szintet. Emellett vizsgálni fogjuk a váltást követően az adverz reakciók előfordulási gyakoriságát is. A biológiai terápiás hatóanyagok magas ára miatt egy idő után megjelentek az úgynevezett biohasonló készítmények, melyek közül a CT-P13 volt az első IFX biohasonló hatóanyag, melyet 2013. szeptemberben engedélyezett az Európai Gyógyszerügynökség az IBD kezelésében. (1) Bevezetését követően számos randomizált-kontrollált vizsgálat és real-life vizsgálat eredményei alapján az originális hatóanyagról történt váltást követően a CT-P13 biohasonló készítmény is hatékonynak és biztonságosnak bizonyult mind Crohn betegség, mind colitis ulcerosa kezelésében. (2-5) A finanszírozási protokoll változása következtében 2018-ban is történt egy váltás a biohasonló hatóanyagról az originális hatóanyagra. Egy a magyarországi IBD-s populáció körében végzett multicentrikus, prospektív vizsgálat elemezte ennek a reverz váltásnak az esetleges következményeit. (6) 174 beteg eredményei alapján nem találtak különbséget a biohasonló készítményről az originális hatóanyagra történő váltást követően a hatékonyság, biztonságosság és az immunogenitás tekintetében. A 24 hetes után követés során nem változott a remisszióban lévő IBD-s betegek aránya, továbbá a gyógyszer szérumszintje és a gyógyszer ellenes antitestek szintje sem. Az adverz reakciók száma is alacsony volt, az után követés 24 hetéig 4 betegnél következett be allergiás reakció, mind a 4 betegnél kimutatható volt már az első infúziónál a váltás követően IFX ellenes antitest. Anafilaxiás reakció nem fordult elő. (6) 2020. márciustól a finanszírozás változása miatt ismételt váltás következik be, így az originális hatóanyag finanszírozása megszűnt és ismét biohasonló hatóanyagú IFX készítménnyel történik az IBD-s betegek kezelése.

2. A kutatás tudományos megalapozottságát, indokoltságát megalapozó irodalmi hivatkozások megjelölése (elegendő a kutatás irányát jelző néhány irodalmi hivatkozás)

- 1: Farkas K, Molnár T. A review on biosimilar infliximab, CT-P13, in the treatment of inflammatory bowel disease. *Immunotherapy*. 2018;10(2):107-117.
- 2: Fiorino G., Manetti N., Armuzzi A., et al: The PROSIT-BIO cohort: a prospective observational study of patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab biosimilar. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23:233-243.
- 3: Jørgensen K.K., Olsen I.C., Goll G.L., et al: Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;

389:2304-2316.

4: Kim Y.H., Ye B.D., Pesegova M., et al: Phase III randomized, double-blind, controlled trial to compare biosimilar infliximab (CT-P13) with innovator infliximab (INX) in patients with active Crohn's disease: 1-year maintenance and switching results. United Eur Gastroenterol J 2017; 5 (supplement 1)

5: Gönczi L., Gecse K.B., Végh Z., et al: Long-term efficacy, safety, and immunogenicity of biosimilar infliximab after one year in a prospective nationwide cohort. Inflamm Bowel Dis 2017; 23:1908-1915.

6: Iliás Á., Szántó K., Gönczi L., et al. Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases Switched From Maintenance Therapy With a Biosimilar to Remicade. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019; 17(12):2506-2513.e2.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

Vizsgálatunkba a Szegedi Tudományegyetem I.sz. Belgyógyászati Klinikán gondozott és infliximab biológiai kezelésben részesülő gyulladósos bélbetegeket fogjuk bevonni.

Bevonási kritériumok:

- az IBD diagnózisának felállítása a klinikai tünetek, a radiológiai, az endoszkópos és szövettani vizsgálatok alapján a bevonás előtt legalább három hónappal megtörtént
- fenntartó infliximab kezelés, mely az originális hatóanyagról a biohasznósó hatóanyagra történő váltást megelőzően kezdődött

Kizárási kritériumok:

- már a váltást követően elkezdett IFX terápia
- a beteg nem egyezik bele a vizsgálatban való részvételbe

A vizsgálatba a személyek csak részletes tájékoztatás és önkéntes, írásos beleegyezést követően kerülnek be.

4. A kutatásba bevonni kívánt résztvevők száma (összesen és kutatóhelyenként), neme, életkora

Vizsgálatunkba a Szegedi Tudományegyetem I.sz. Belgyógyászati Klinikán gondozott 80-100 infliximab kezelésben részesülő gyulladósos bélbetegek fogjuk bevonni.

5. A kutatás módszerei

A infliximab terápiát kapó betegeknél a váltást követő első négy biohasonló infliximab infúzió során fog vérvétel történni a gyógyszerszint mérés céljából a rutin vérvétellel egyidőben. Emellett 3 alkalommal (az 1., 2. és 4. infúzió alkalmával) hoznak a betegek székletmintát calprotectin szint mérés céljából. A biohasonló hatóanyaggal történő első 4 infúzió során a kutatásitervben részletezett klinikai adatok kigyűjtése is meg fog történni a Szegedi Tudományegyetem Medsolution informatikai rendszeréből.

6. A kedvezőtlen események és a súlyos nemkívánatos események lehetősége, a bekövetkezésük esetén a követendő eljárások

A vizsgálat során a rutin vérvétellel egyidőben 1 plusz cső vért veszünk le és mivel a beavatkozás egy szúrásból történik, a beavatkozással járó kockázat nem több, mint a rutin vérvétel során. Nem kívánatos események előfordulásának gyakorisága nem több, mint a rutin vérvétel során és azzal megegyezők lehetnek (pl. a szúrás helyén bevérzés).

7. A résztvevők személyes és egészségügyi adatainak kezelésével kapcsolatos intézkedések (az 1992. évi LXIII. törvény alapján)

A betegről gyűjtött adatokat titkosan kezeljük, a beteg a kutatási projektben, publikációkban mindvégig anonim marad. A vizsgálat legelején a beteg kódszámot kap, melyet rögzítünk. Az azonosításra alkalmas iratok elzárt helyen az SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinikán kerülnek tárolásra. Ehhez az információhoz csak a kutatás vezetője férhet hozzá. Minden egyes vérvételi csövön csak a kódszámot tüntetjük fel így a beteg minden tekintetben és mindvégig anonim marad. A betegnek bármikor lehetősége van a vizsgálat menetéről és az eredményekről érdeklődni a kutatás vezetőjétől, akinek elérhetőségéről a beteg szóban és írásban tájékoztatást kap. A statisztikai értékelés során a betegek az adatbázisban szintén anonim módon, a megadott kód alapján kerülnek rögzítésre. A kiértékelő személy a beteg személyes adataival kapcsolatba nem kerül, azok az adatbázisban nem kerülnek rögzítésre, így az eredményekből az egyes személyekre következtetni nem lehet.

8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

Statisztikus bevonásával, R (3.2.6 verzió) statisztikai programmal történik az adatfeldolgozás.

Nyilatkozom, hogy a fenti adatok nem sértik a kutatásnak a szellemi alkotások védelmére vonatkozó érdekeit és nem tartalmaznak szakmai- vagy szolgálati titkot, illetve a kutatás érdekeit veszélyeztető adatot. A fenti adatokat bárki, korlátozás nélkül megismerheti. Tudomásul veszem, hogy jóváhagyás után az RKEB a közérdekű adatokat a honlapján közzé teheti.

Szeged, 2020. március 13.

.....
kérelmező neve és aláírása
Prof. Dr. Molnár Tamás
egyetemi tanár

.....
intézetvezető neve és aláírása
Prof. Dr. Lengyel Csaba
tanszékvezető egyetemi tanár

