DRFZ
Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin
Ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft

Register: Best practice RABBIT

"Register: Bedeutung für Forschung und Patientenversorgung"

Gemeinsame Veranstaltung der vfa/vfa bio und ACHSE
1. Februar 2018, Berlin

Anja Strangfeld
Programmbereich Epidemiologie
Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin

17 Jahre Biologika – 16 Jahre Biologika Register

Mit der Zulassung der ersten TNFα-Inhibitoren zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) im Jahr 2000

1. Bedenken bezüglich (Langzeit-)Sicherheit:
   - schwerwiegende Infektionen
   - Tumore
2. (Langzeit-) Wirksamkeit der Substanzen



Biologika-Register

DRFZ BERLIN

Warum brauchen wir Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit neuer Medikamente nach der Zulassung?

- **Randomisierte klinische Studien sind Goldstandard zur Feststellung der Wirksamkeit von Therapien. Hierfür sind sie hinsichtlich Stichprobengröße und Studiendauer gepowert.**



- **Die Evidenz zur Sicherheit der Therapien ist begrenzt im Hinblick auf**
  - **die Risikoprofile der in RCTs eingeschlossenen Patienten**
  - **die Inzidenzen unerwünschter Ereignisse, die mit den RCT-Stichprobengrößen entdeckt werden können**

Randomisierte klinische Studie (RCT) vs. Versorgungsalltag



… geplantes, ideales und kontrolliertes Setting

→ Zulassung

„echtes Leben“



→ Verschreibung

DRFZ BERLIN

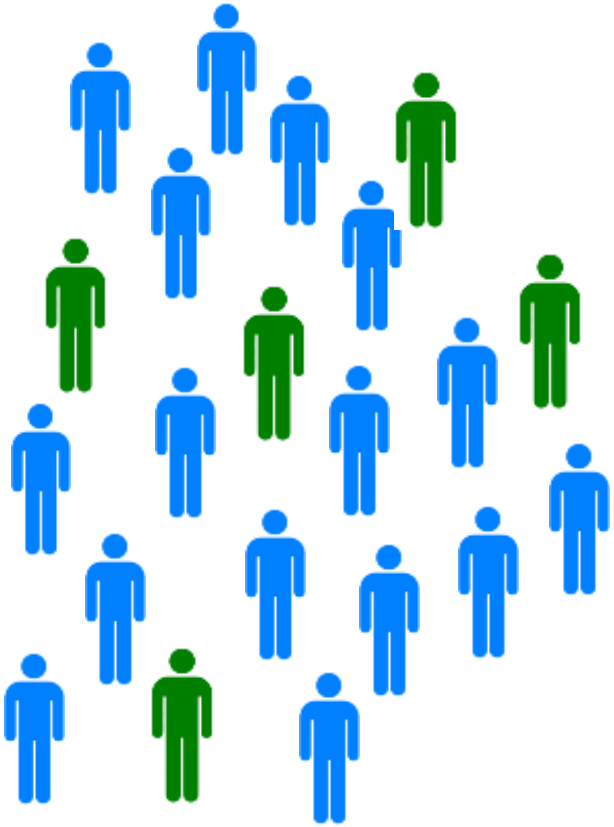
Randomisierte klinische Studien reflektieren den Versorgungsalltag nicht

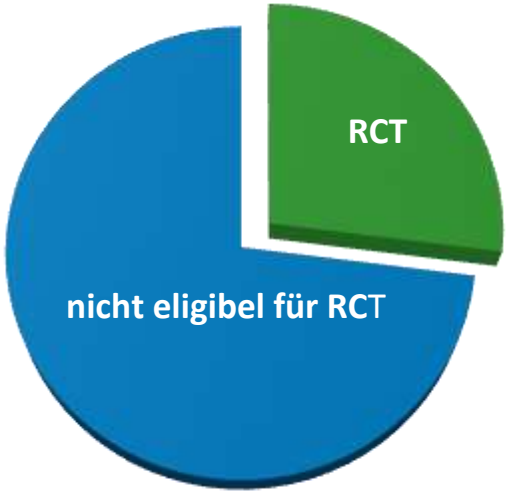














RABBIT: Nur 23-33% der mit Biologika behandelten Patienten hätten die Einschlusskriterien der jeweiligen Zulassungsstudien erfüllt.

Zink A et al. Arthritis Rheum 2006; 54:3399-3407

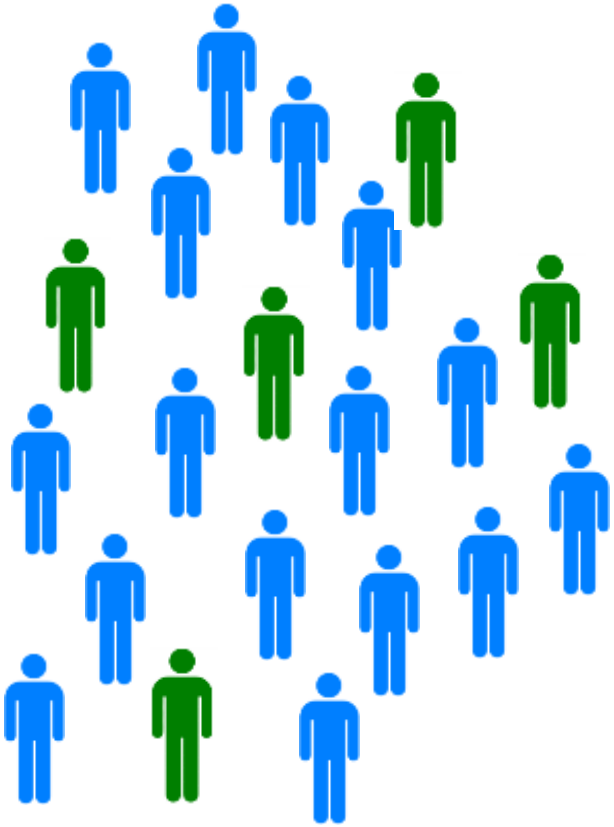
Randomisierte klinische Studien reflektieren den Versorgungsalltag nicht

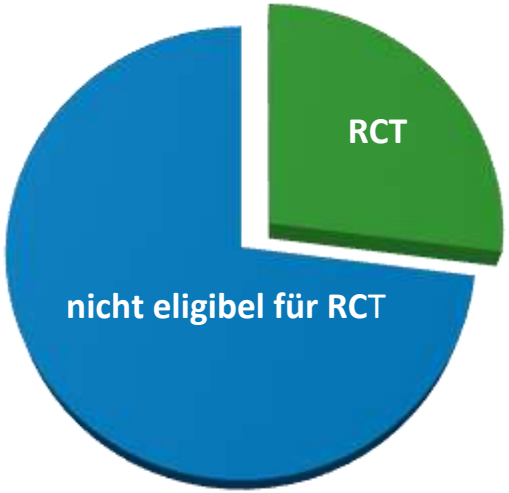














Real-Life-Patienten sind älter, stärker behindert, häufiger komorbid, häufiger Frauen, seltener hoch aktiv (Flare-Design von RCTs)

Zink A et al. Arthritis Rheum 2006; 54:3399-3407

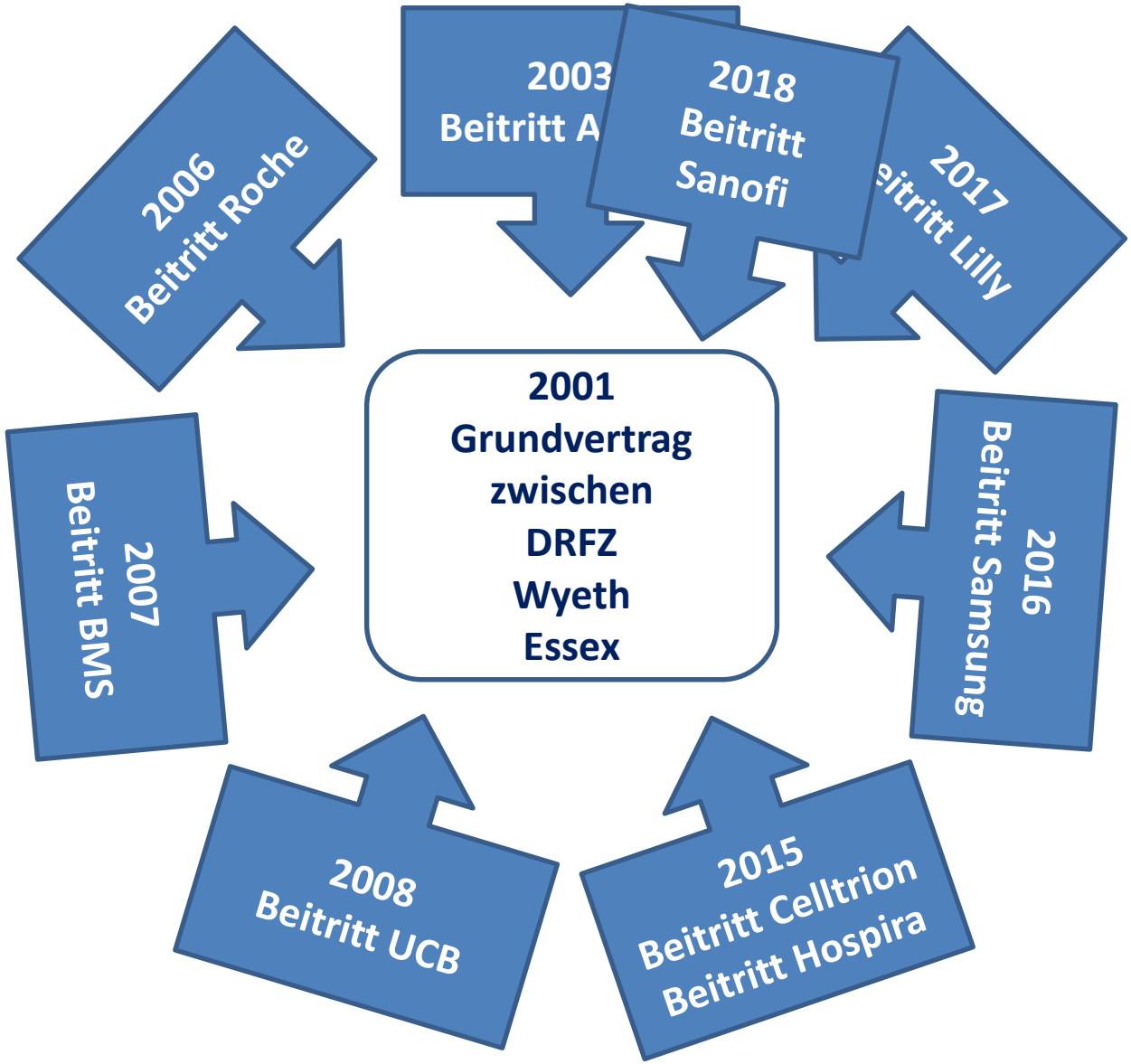
Das deutsche Biologika-Register RABBIT



Rheumatoide Arthritis Beobachtung der Biologika-Therapie

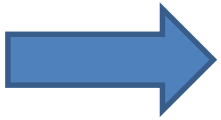
DRFZ BERLIN

Innovatives Konzept: Ein Vertrag, viele Firmen



Zusammenarbeit mit anderen Registern, fördernden Firmen, Behörden und der Fachöffentlichkeit

- **Langfristige Gemeinschaftsförderung durch alle Hersteller zugelassener Biologika oder Biosimilars bei rheumatoider Arthritis**
- **Volle akademische Freiheit der Studienleitung**
- **24 h Meldungen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, halbjährliche Berichte über unerwünschte Ereignisse → EMA**
- **Regelmäßige Treffen und gemeinsame Datenanalysen zu seltenen Ereignissen mit 11 europäischen Registern**
- **Beantwortung von Fragen der Zulassungsbehörden und der Arzneimittel-kommission der Deutschen Ärzteschaft**
- **halbjährliche Newsletter für Ärzte; Einrichtungsauswertungen**
- **Berichte auf Kongressen und bei Fortbildungen, Publikationen**



Ergebnisse können zeitnah in die klinische und regulatorische Entscheidungsfindung eingehen.

Rekrutierung und Studienablauf

Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) und dem Start von

2001	2003	2007	2009	2015	2016	2017	2018
Enbrel Remicade	Humira Kineret	MabThera Orencia	RoActemra Simponi Cimzia	Inflectra Remsima	Benepali	Tofacitinib Baricitinib Rixathon	Sarilu- mab

Kontrollgruppe: Beginn synthetisches DMARDs nach ≥ 1 Therapieversagen





→ **Individuelle Verlaufsdokumentation über 5-10 Jahre**

Arzt u.a.:

- Krankheitsaktivität, Schweregrad, Komorbidität
- Therapiedaten (Substanz, Dosierung, Beginn und Ende,…)
- unerwünschte Ereignisse

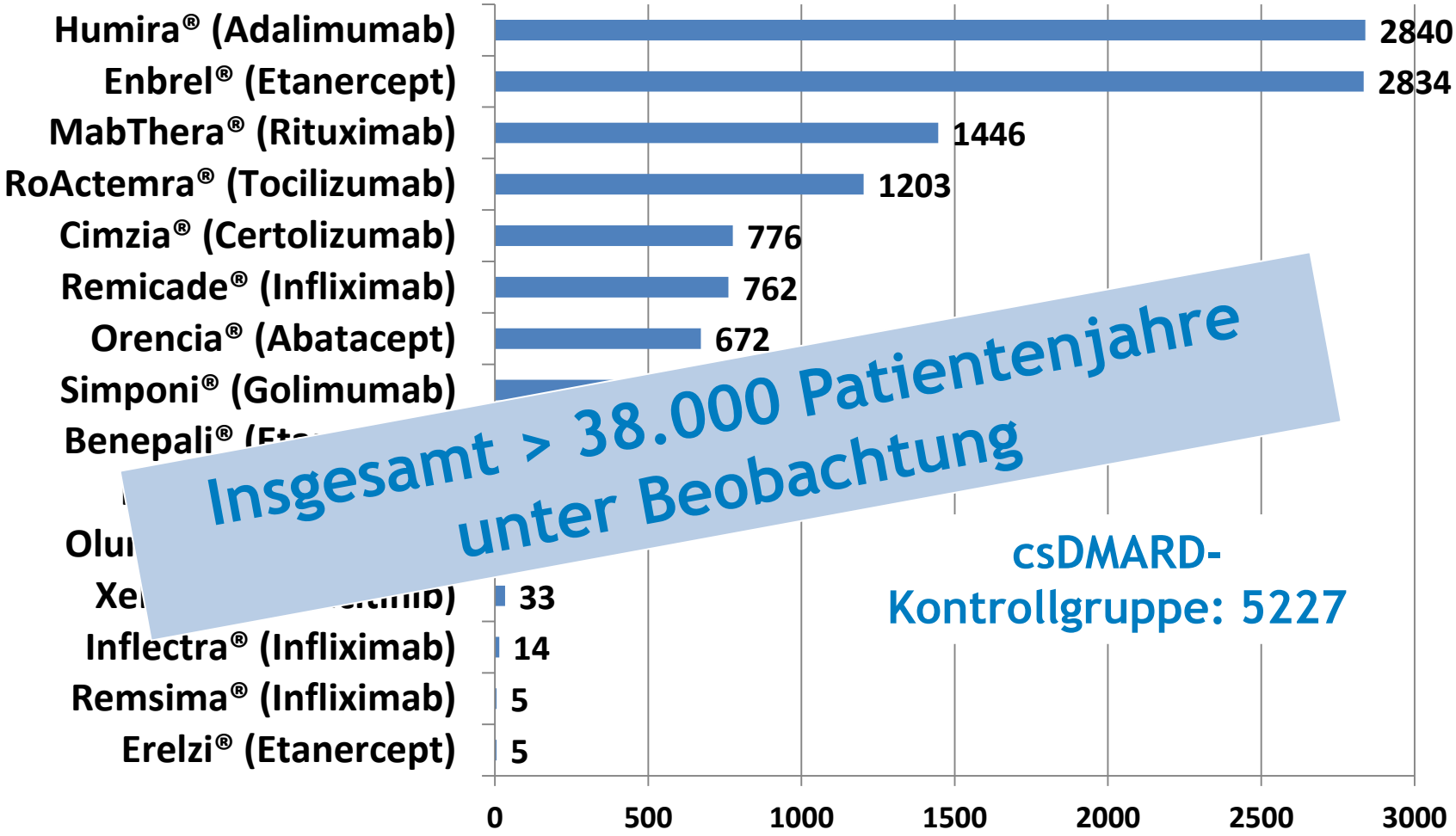
Patient u.a.:

- PROs: Schmerz, Funktion, Lebensqualität
- Arbeitssituation
- Inanspruchnahmeverhalten

DRFZ BERLIN

Einschlüsse in RABBIT insgesamt am 3. Januar 2018:

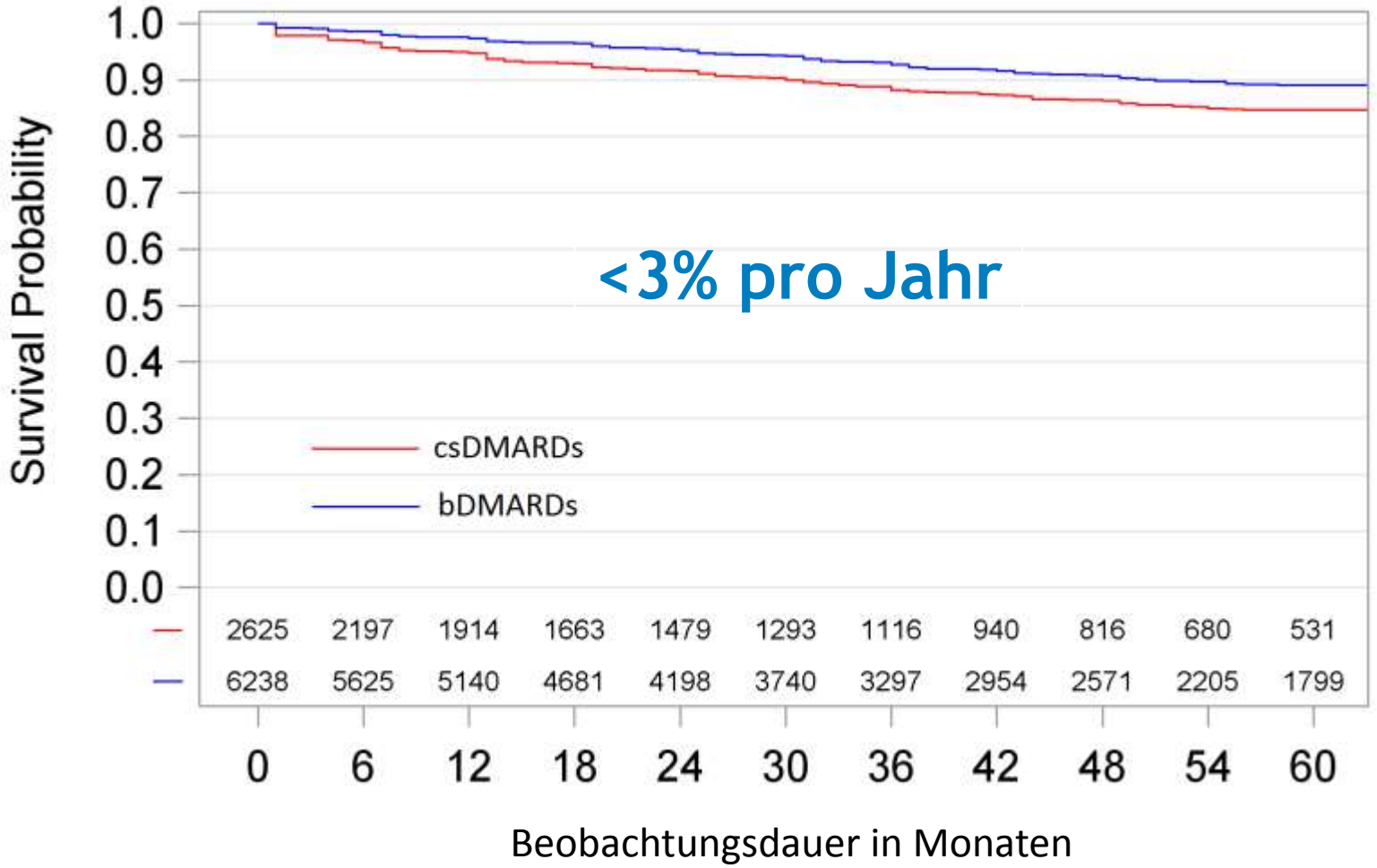
16.806 Patienten



Maßnahmen zur Sicherung der Datenqualität

1. Erinnerung der Ärzte an Visitentermine
2. Rückfragen bei fehlenden Werten (ca. 30% der CRFs)
3. Mehrfache Datenchecks, Rückfragen bei Implausibilität
4. Spezifische Nachfragen bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Epikrisen, Details zum Ereignis) → Validierung!
5. Nachverfolgung der Patienten: Arztwechsel, Wohnortwechsel, Vitalstatus, Todesursachen
6. Hohe Datenqualität: <5% missing values bei wichtigen Parametern
7. Team von 12 Vollzeit-Mitarbeitern

Datenqualität:
Drop-out von Patienten ohne Information



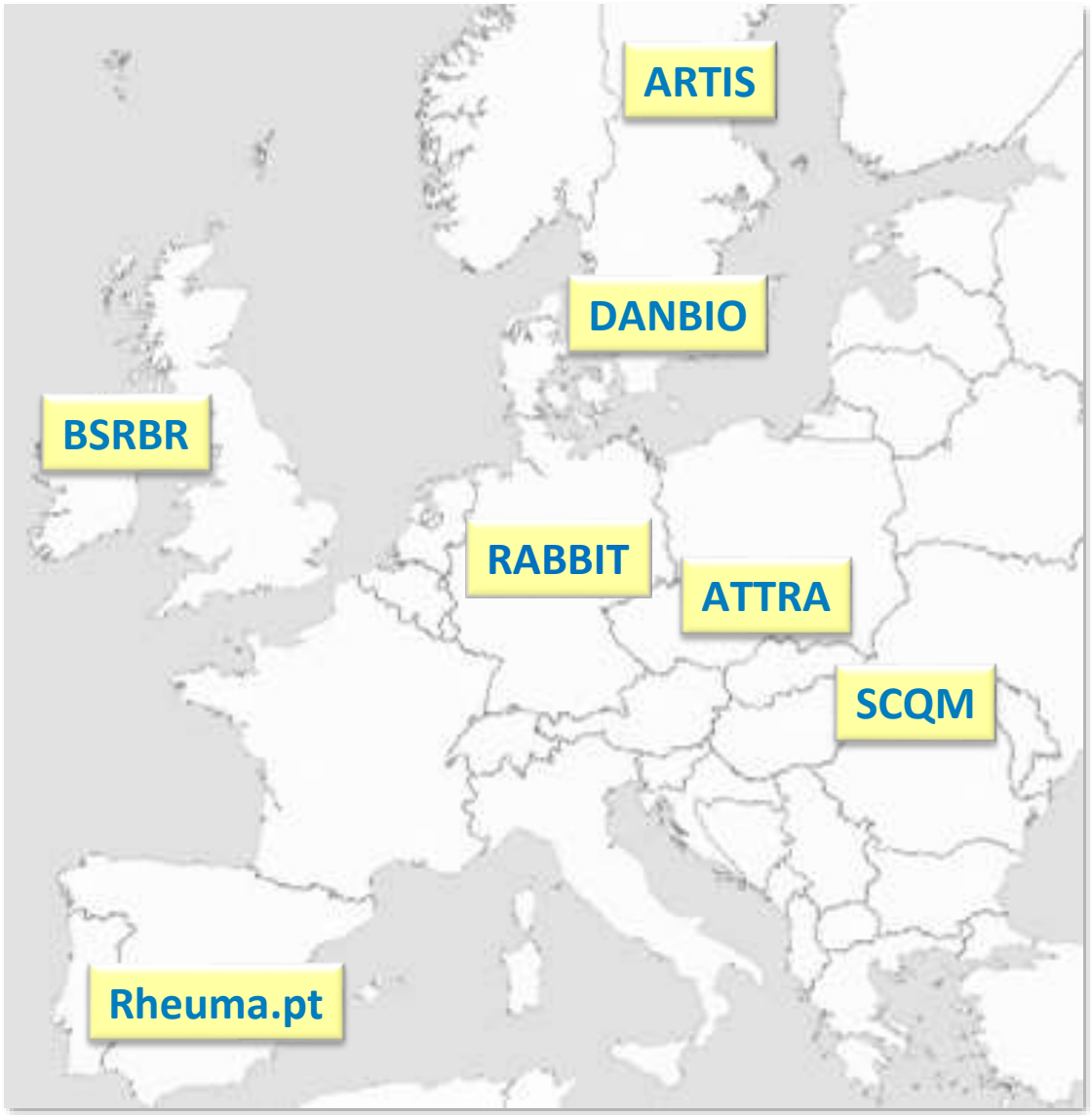
Biologika-Register bringen patientenrelevante Ergebnisse zur Therapiesicherheit:

- **Malignes Melanom**
- **Lymphomerkrankungen**

Gemeinsam mit anderen europäischen Registern

- **Herzinsuffizienz**
- **Herpes Zoster**
- **schwerwiegende bakterielle Infektionen**
- **gastrointestinale Perforationen**
- **Schwangerschaft**
- **Mortalität**

Überprüfung eines Signals aus Schweden durch internationale Kooperation

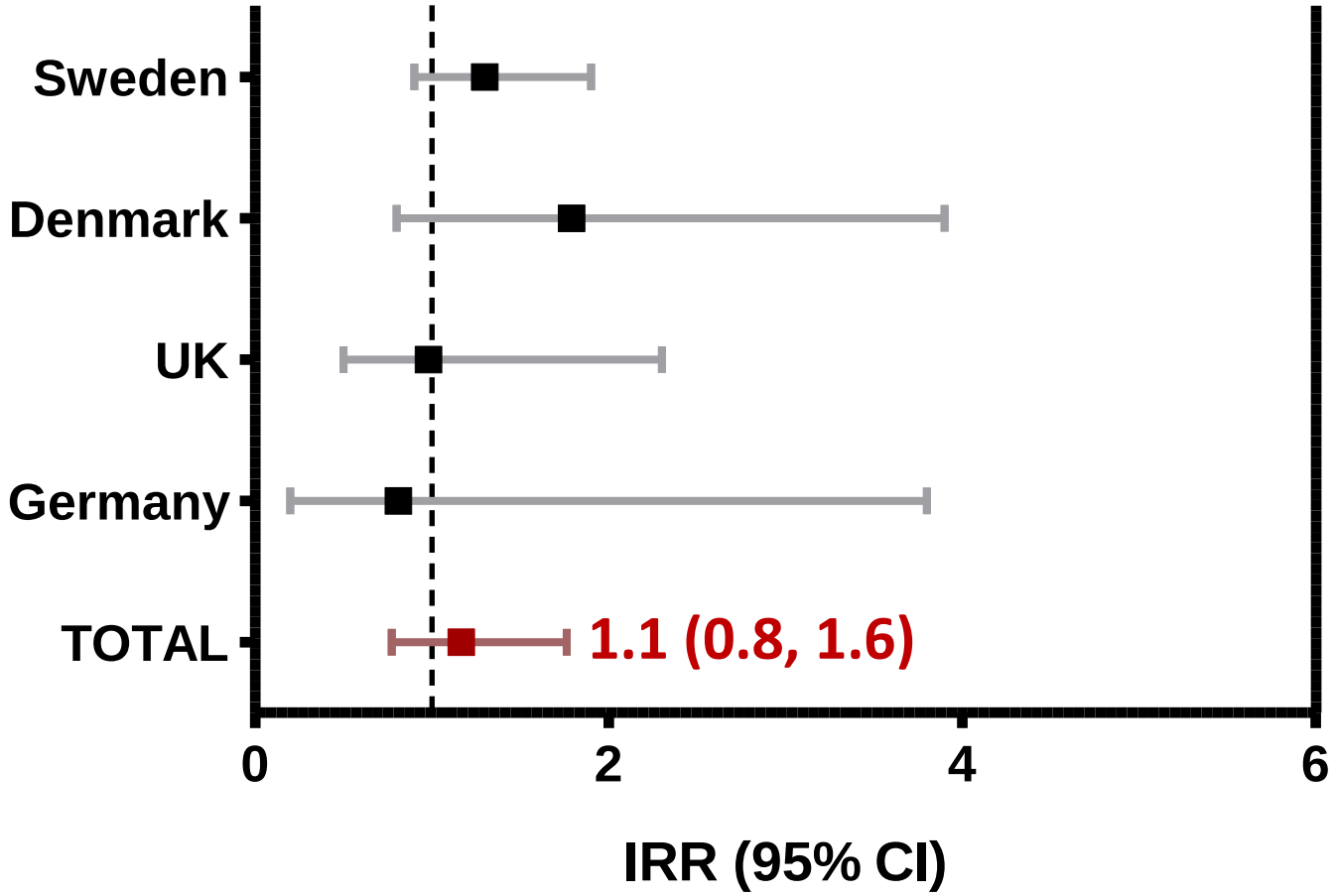


Gemeinsame Datenanalyse von 7 europäischen Registern.

583.000 Patienten-Jahre Exposition, 286 maligne Melanome.

DRFZ BERLIN

Malignes Melanom – TNFi exponiert vs. nicht exponiert



Mercer L et al., Ann Rheum Dis. 2017 Feb; 76(2):386-391.

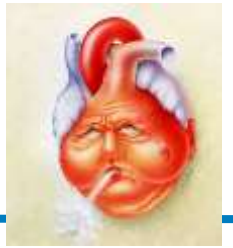
DRFZ BERLIN

Herzinsuffizienz:

Kontraindikation
für TNF- Inhibitoren in
den Labels



Herzinsuffizienz: *Kontraindikation in den Labels*



Risiko für Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz
(nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren):

→ Erhöhtes Risiko bei **höherer Krankheitsaktivität** im follow-up:

HR 1,47 [95% CI: 1,1-2,0]

→ Erhöhtes Risiko bei Behandlung mit **Glukokortikoiden** ≥ 10 mg:

≥ 10 mg vs. < 10 mg: HR 3,3 [95% CI: 1,0-11,0]

→ Kein erhöhtes Risiko für **TNF-Inhibitoren: HR=1,1**

Listing J, et al. Arthritis Rheum 2008;58:667-77

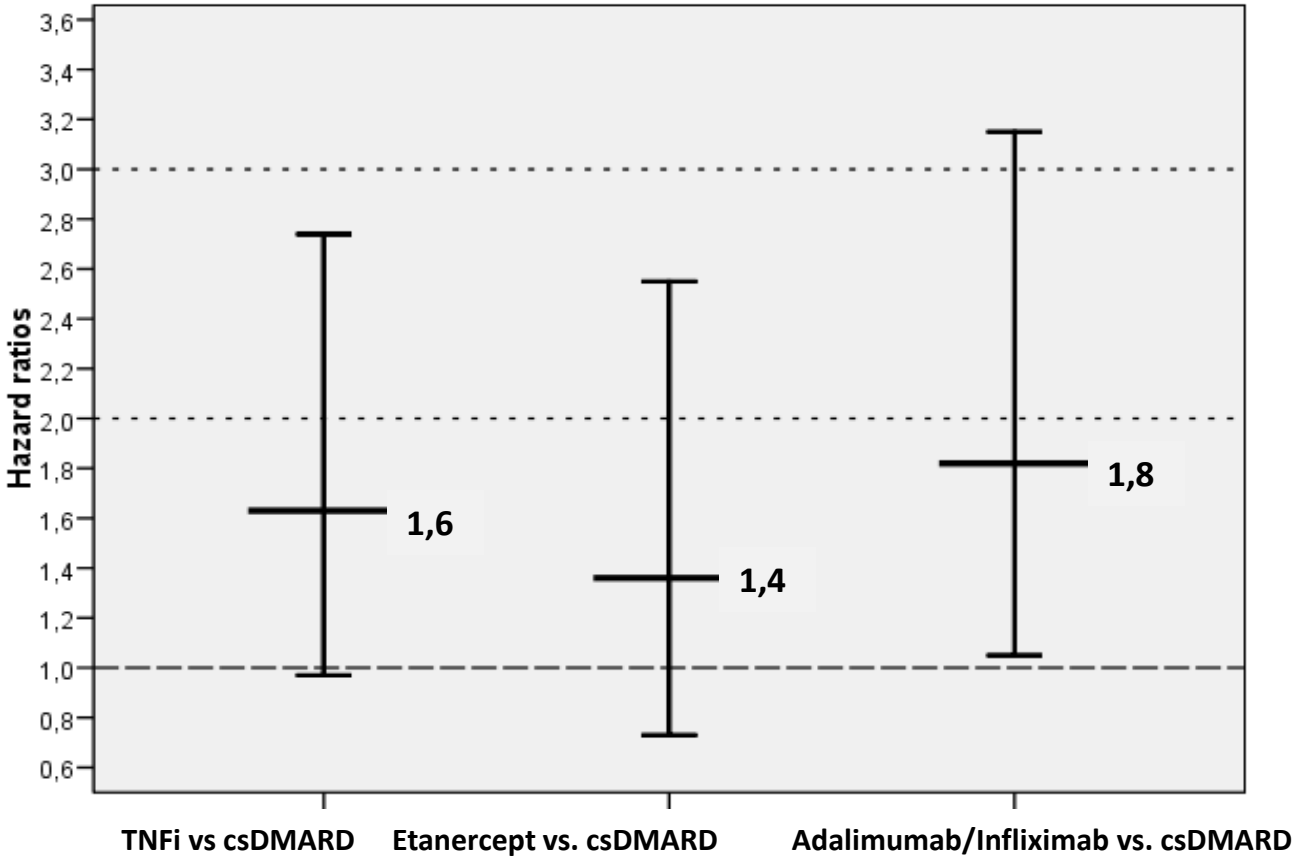
Virale Infektionen am Beispiel Herpes Zoster

	TNF Inhibitoren	csDMARDs
Patienten-Jahre	6.112	4.291
Herpes Zoster (n)	62	24
Inzidenzrate (1000 Pat.Jahre)	**10,1**	**5,6**
Multiderm.+ ophthalmische Zoster	15	4
Inzidenzrate (1000 Pat.Jahre)	**2,5**	**0,9**

Strangfeld A et al. JAMA 2009;301:737-44

DRFZ BERLIN

Adjustiertes Risiko für Herpes Zoster

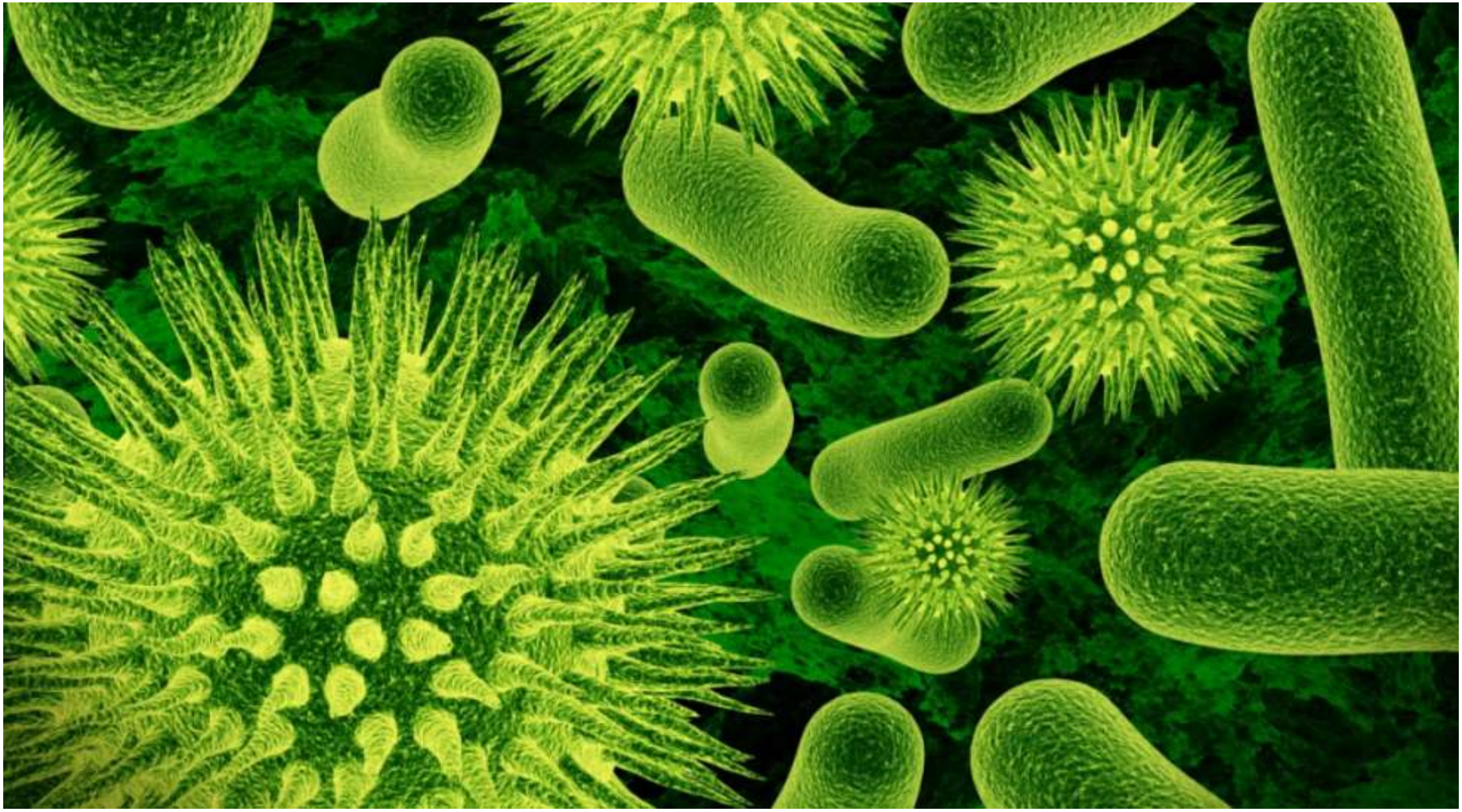


Adjustiert für Alter, Propensity Score, Behandlung mit Glukokortikoiden

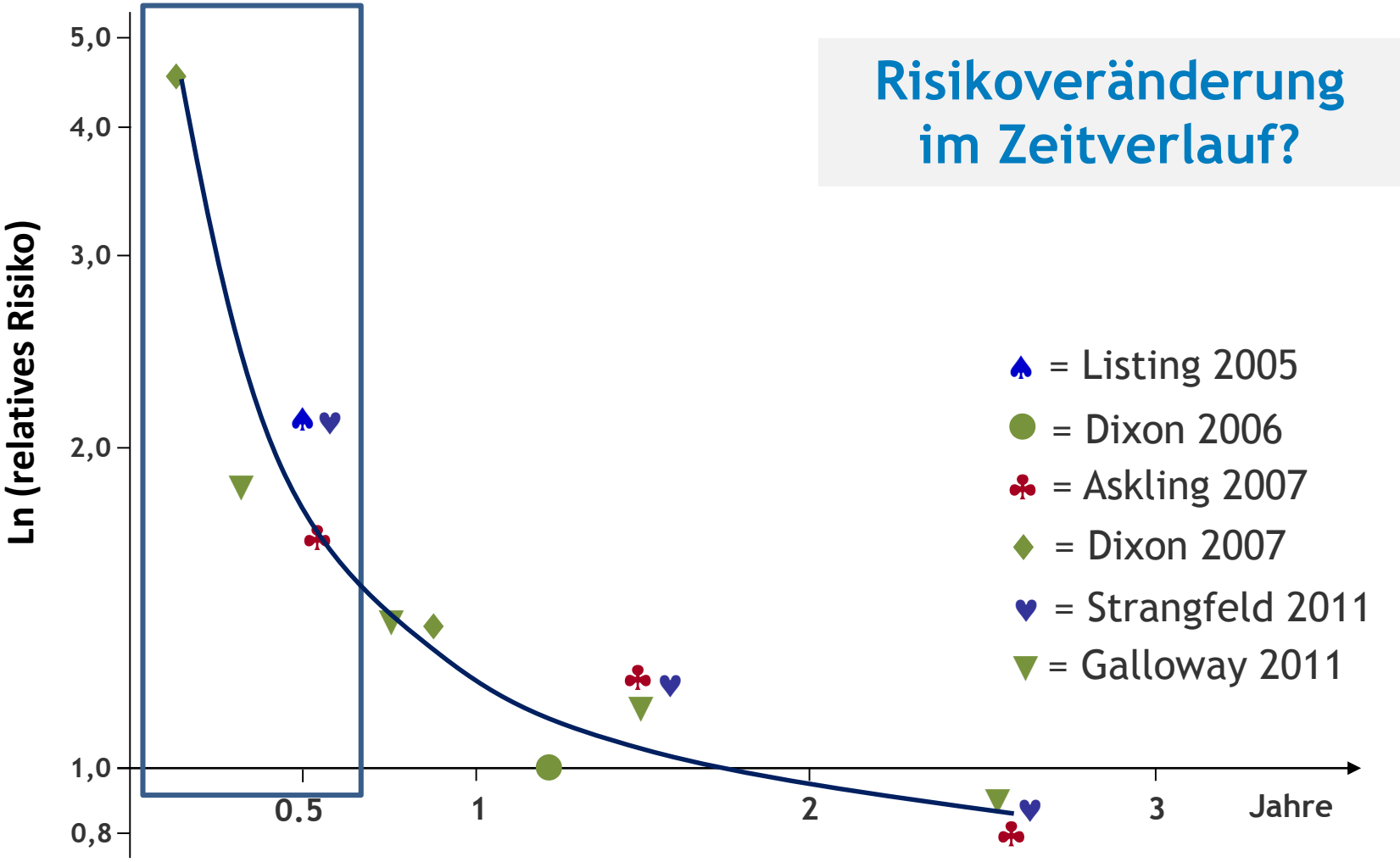
Strangfeld et al. JAMA 2009;301:737-44

DRFZ BERLIN

Risiko schwerwiegender Infektionen unter TNF-Inhibitoren



Risiko schwerwiegender Infektionen unter TNF-Inhibitoren im Vergleich zur csDMARD Therapie



Modifiziert nach: Askling & Dixon, Curr Opin Rheumatol, 2008;20:138-44

DRFZ BERLIN

Der “healthy drug survivor” Effekt

Verursacht durch

Kohortenebene

- Therapieabbruch bei Hochrisikopatienten
- Loss-to follow-up oder Tod von Patienten mit höherem Risiko

Patientenebene

- verringerte Krankheitsaktivität und Funktionsverbesserung bei Therapierespondern
- verringerter Bedarf risikobehafteter Komedikation

→ *individuelles Risiko*

DRFZ BERLIN

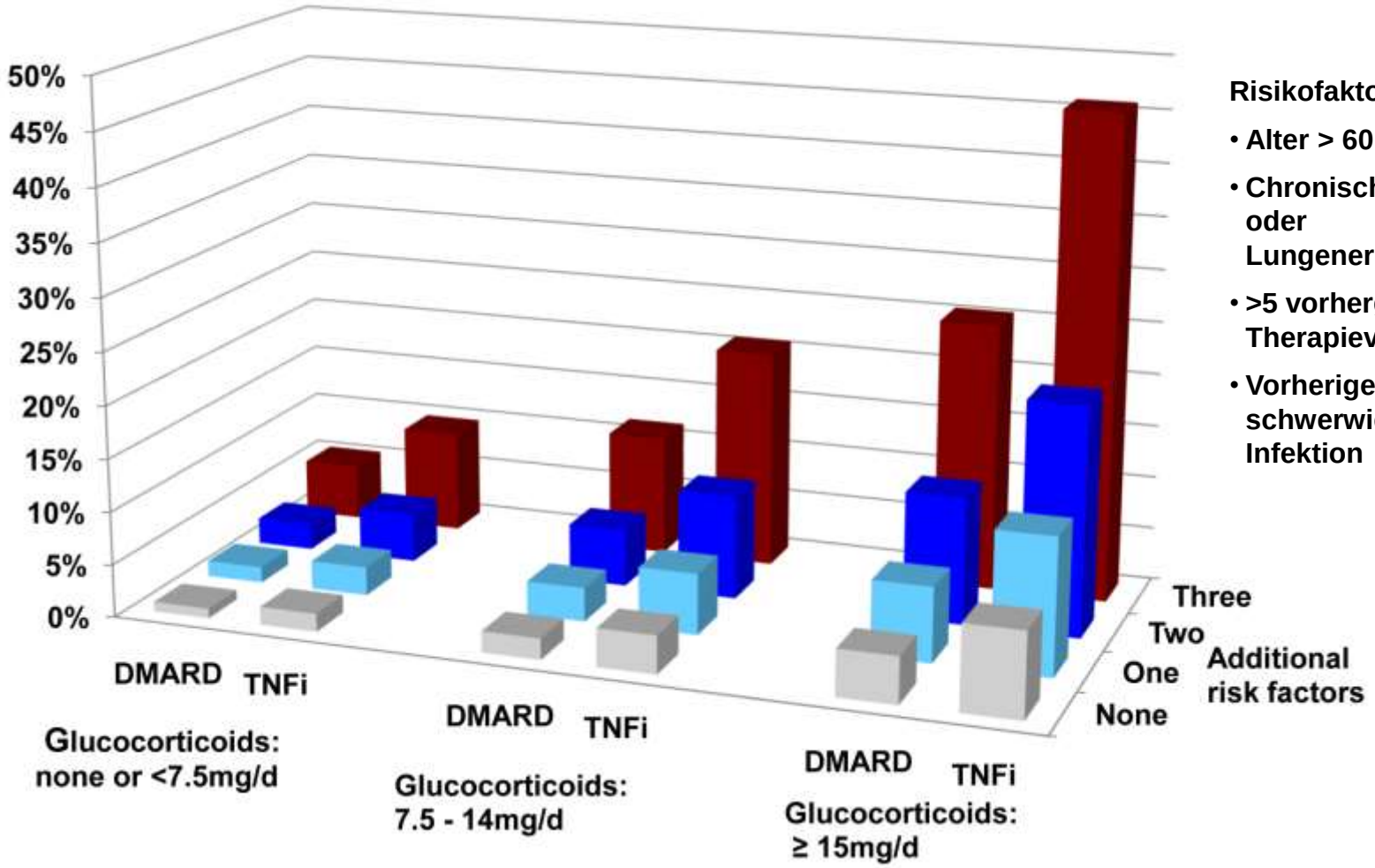
Risikofaktoren für schwerwiegende Infektionen

	Adjustierung für Baseline-Unterschiede	Voll adjustiertes Modell
	IRR	IRR
Alter > 60	1.7	1.6
Chronische Lungenerkrankung	2.6	1.7
Chronische Nierenerkrankung	2.3	1.6
FFbH per 10% Verbesserung	0.9	0.9
GC 7.5-14 mg/d	1.0	2.1
GC >= 15 mg/d	1.5	4.7
Therapie mit TNF Inhibitoren	1.6	1.8
Trend (IRR TNFi Jahr 2 / Jahr 1)	0.7	1.0

Adjustiert für Baseline-Unterschiede
UND zeitlich variierende Risiken
UND Dropout-Prozesse

Strangfeld et al. Ann Rheum Dis 2011;70(11):1914-20

Ein-Jahres-Risiko für schwerwiegende Infektionen nach Therapie und Risikoprofil



Risikofaktoren:

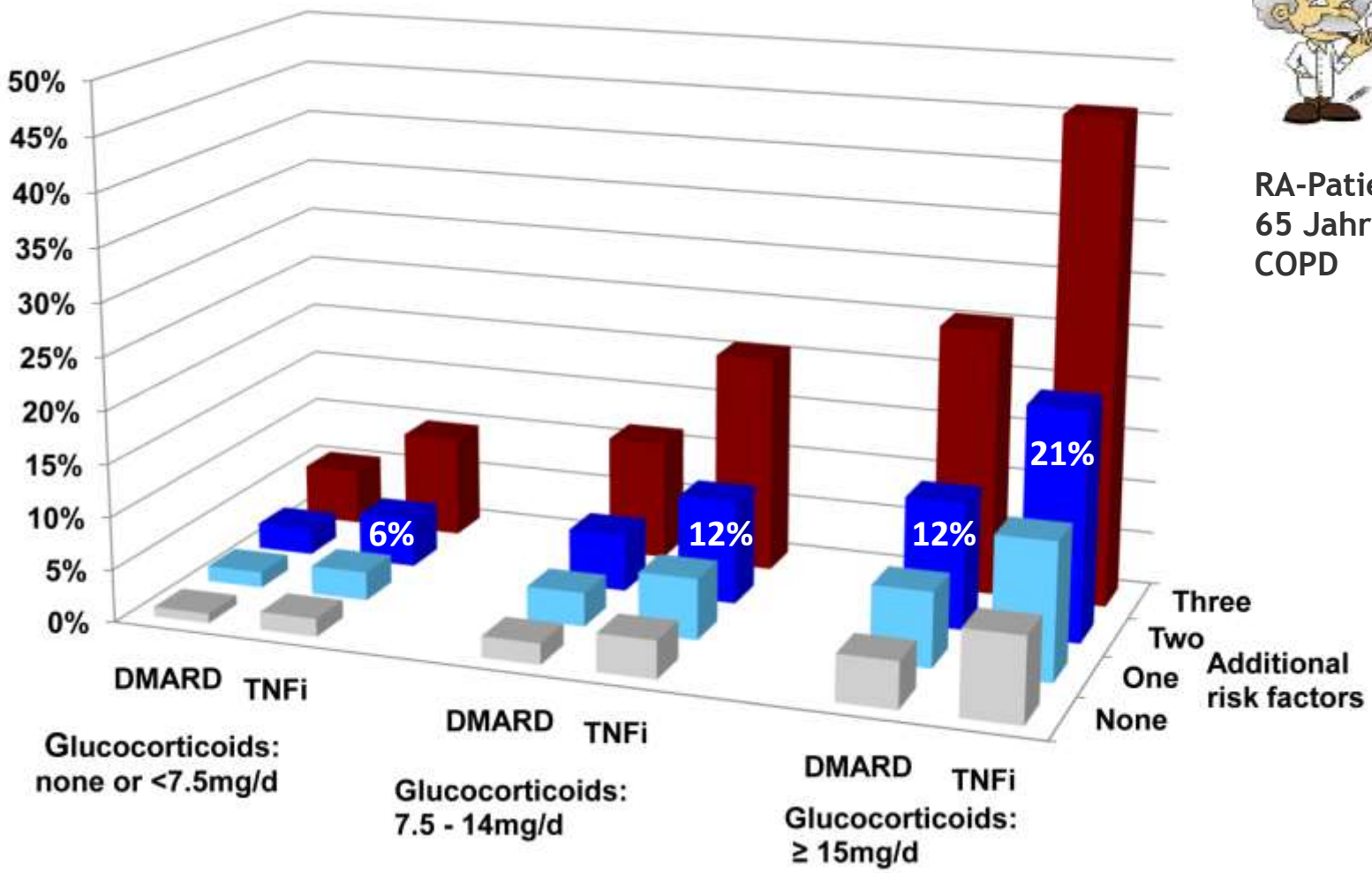
- **Alter > 60**
- **Chronische Nieren- oder Lungenerkrankung**
- **>5 vorhergehende Therapieversagen**
- **Vorherige schwerwiegende Infektion**

Strangfeld A et al. Ann Rheum Dis 2011;70(11):1914-20

Ein-Jahres-Risiko für schwerwiegende Infektionen nach Therapie und Risikoprofil



RA-Patient
65 Jahre
COPD



Strangfeld A et al. Ann Rheum Dis 2011;70(11):1914-20

www.biologika-register.de

Risikoscore berechnen

60 Jahre oder älter?	(•) ja	( ) nein
Wert für Funktionskapazität FFbH (zwischen 0-100)	Score bekannt...	FFbH-Wert: 68
Schwerwiegende Infektion (letzte 12 Monate)	( ) ja	(•) nein
COPD oder andere chronische Lungenerkrankung:	(•) ja	( ) nein
Chronische Nierenerkrankung:	( ) ja	(•) nein
Anzahl abgesetzter DMARDs/Biologika:	(•) < 5	( ) >= 5
Behandlung:		
Glukokortikoide (im Mittel in Prednisolonäquivalenz/d):	( ) < 7,5mg (•) 7,5 - 15mg ( ) > 15mg	
	( ) TNF-Blocker ( ) Abatacept ( ) Rituximab ( ) Tocilizumab (•) nur synthetische DMARDs	

Berechnen

www.biologika-register.de

Risikoscore berechnen

60 Jahre oder älter?	◉ ja	○ nein
Wert für Funktionskapazität FFbH (zwischen 0-100)	Score bekannt... FFbH-Wert: 68	
Schwerwiegende Infektion (letzte 12 Monate)	○ ja	◉ nein
COPD oder andere chronische Lungenerkrankung:	◉ ja	○ nein
Chronische Nierenerkrankung:	○ ja	◉ nein
Anzahl abgesetzter DMARDs/Biologika:	◉ < 5	○ >= 5
Behandlung: Glukokortikoide (im Mittel in Prednisolonäquivalenz/d):	○ < 7,5mg ◉ 7,5 - 15mg ○ > 15mg	
	○ TNF-Blocker ○ Abatacept ○ Rituximab ○ Tocilizumab ◉ nur synthetische DMARDs	

Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der nächsten 12 Monate an einer schwerwiegenden Infektion zu erkranken, beträgt 4.7 %.

Gastrointestinale Perforationen

- **Gastrointestinale Perforationen sind seltene Ereignisse in der Normalbevölkerung (0.04/1,000 PJ)[1].**

- **In den ersten RCTs mit Tocilizumab wurden Perforationen des unteren Darmtraktes in der TCZ exponierten Patientengruppe festgestellt (11 Ereignisse = 2,8/1.000 PJ), während in den Kontrollgruppen keine Perforationen auftraten[2].**

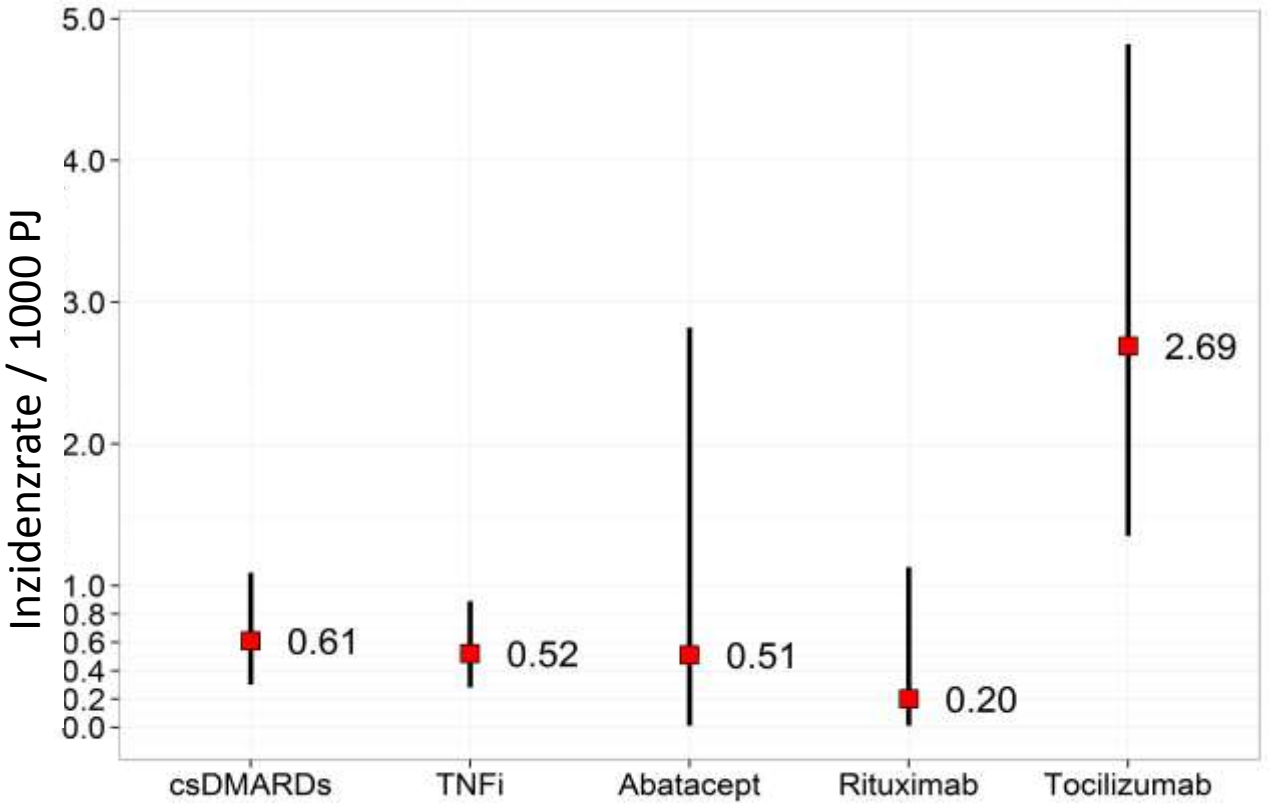
- **Keine Risikobewertung aufgrund der RCTs möglich.**

1) Hart et al., Europ Gastroenterol Hepatol 2000; 12:661-5
2) Schiff et al., Arthr Res Ther 2011;13:R141

Gastrointestinale Perforationen

- **‚Basisrisiko' für RA Patienten nicht ermittelbar.**
- **Keine Vergleichsmöglichkeiten mit anderen Kohortendaten, da Studiendesigns zu unterschiedlich.**

Inzidenz unterer GI Perforationen



RCTs: 2,7

N Ereignisse	11	13	1	1	11
PJ unter Therapie	18,113	24,851	1,976	4,950	4,082

Strangfeld A et al., Ann Rheum Dis 2017 Mar;76(3):504-510

Risikofaktoren für untere GI Perforationen

	Hazard Ratio (95% CI)	P-Value
Alter (pro 10 Jahre)	1.5 (1.3-1.8)	<.0001
Erhöhung der Prednisolondosis um 5 mg/d (Ø letzte 6 Monate)	1.3 (1.2-1.4)	<.0001
csDMARDs	*Referenz*	
TNFi	0.9 (0.4-2.1)	0.87
Tocilizumab	5.2 (2.4-11.6)	<.0001
Abatacept, Rituximab	0.4 (0.1-1.9)	0.26

Andere Charakteristika, die zwar in der univariaten Analyse getestet wurden, aber ohne signifikante Assoziation blieben, waren:
Geschlecht, DAS28, BMI und Anzahl vorheriger Biologikatherapien

Symptomatik bei unterer GI Perforation

Tocilizumab-Patienten präsentierten sich mit untypischen Symptomen:

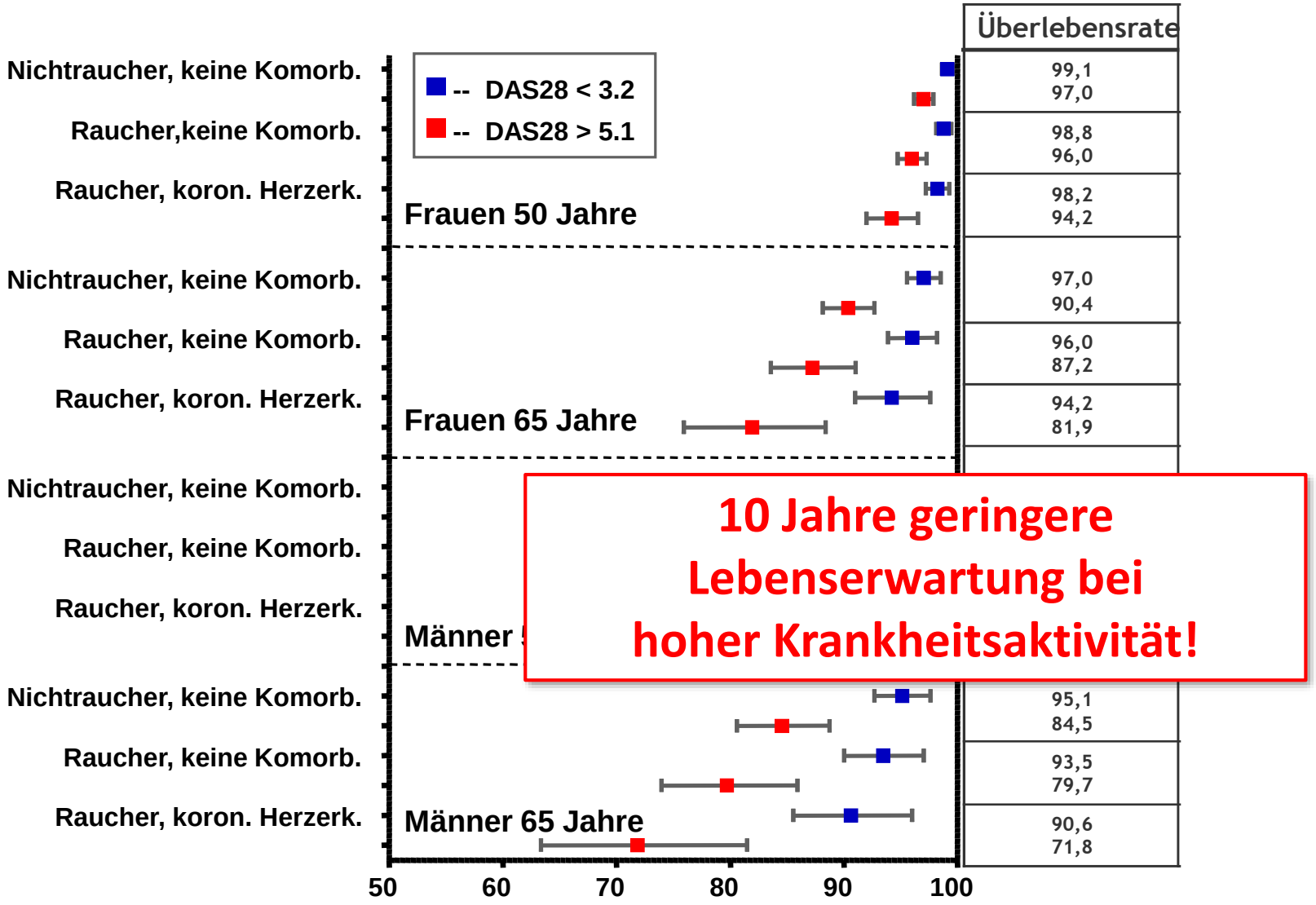
- akute und lokalisierte Schmerzen berichteten nur 4 von 11 Patienten.
- Die CRP-Werte bei Krankenhausaufnahme waren unter Tocilizumab deutlich geringer (Median 30,5 mg/l) verglichen mit Patienten unter csDMARDs und TNFi (Median 212 mg/l).

Strangfeld A et al., Ann Rheum Dis 2017 Mar;76(3):504-510

Mortalität kann aufgrund von RCTs nicht beurteilt werden



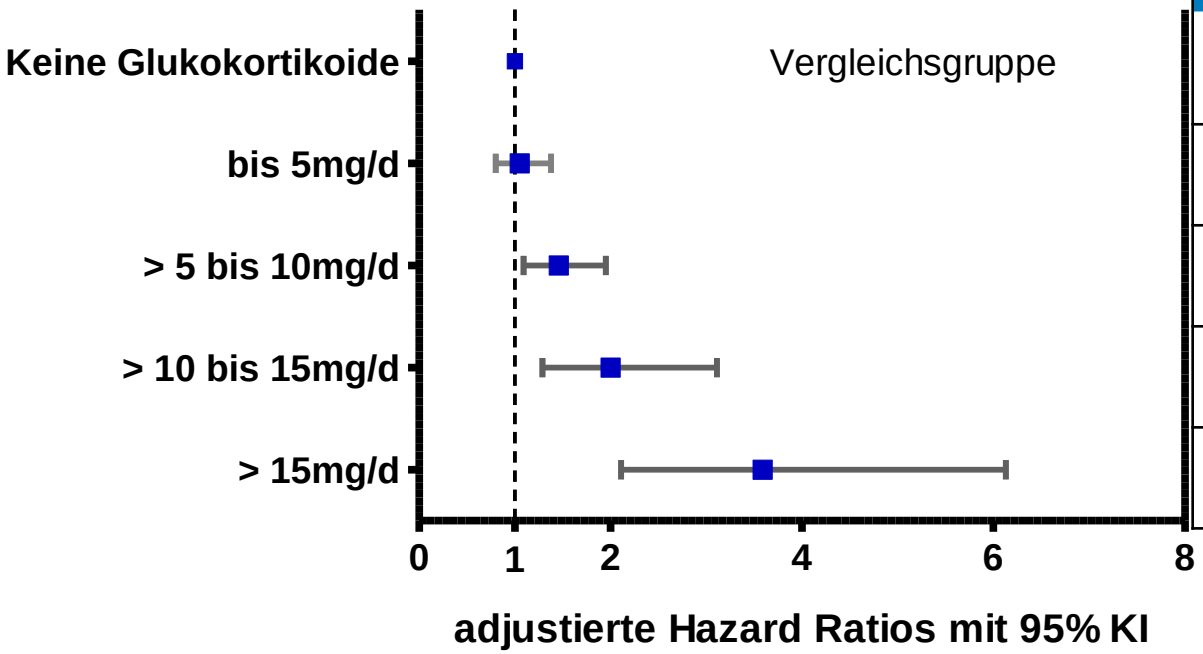
5-Jahres Überlebensraten von Patienten mit DAS28 <3.2 oder DAS28 >5.1 in mehr als 80% des Follow-ups



Listing J et al., Ann Rheum Dis 2015 Feb;74(2):415-21.

Erhöhte Mortalität von Patienten mit > 5 mg/d GC

Mittlere Glukokortikoiddosis in den letzten 12 Monaten



Pat.Jahre	Adj. HR
9.036	Vergleichs-gruppe
13.615	1,1
7.086	1,5
1.170	2,0
448	3,6

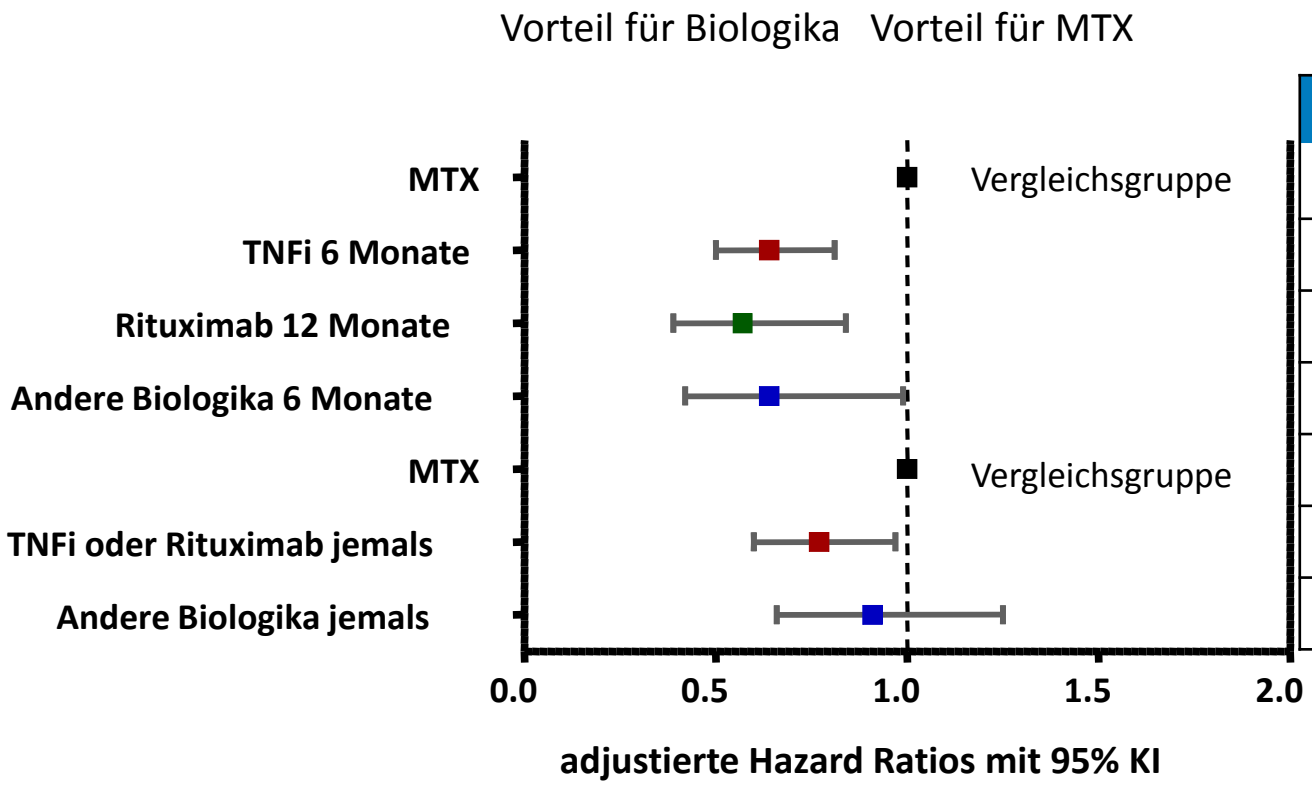
Hazard Ratios adjustiert für allg. Risikofaktoren, DAS28, Funktionsfähigkeit, Behandlung mit DMARDS oder Biologika

Listing J et al. Ann Rheum Dis 2015;74:415-21

DRFZ BERLIN

Zusammenhang zwischen Biologikabehandlung und Mortalität

6 (12) Monatsfenster und jemals



Pat.Jahre	Adj. HR
7.012	Vergl.-gr.
16.843	0,64
2.599	0,57
1.654	0,64
6.469	Vergl.-gr.
22.370	0,77
2.806	0,91

Hazard Ratios adjustiert für allg. Risikofaktoren, DAS28, Glukokortikoiddosis, Funktionsfähigkeit

Listing J et al. Ann Rheum Dis 2015;74:415-21

DRFZ BERLIN

Krankheitsregister untersuchen weit mehr als Therapie

RABBIT hat vielfältige Belege dafür erbracht, dass eine hohe, schlecht kontrollierte Krankheitsaktivität die Risiken für

- **Myokardinfarkt**
- **Schlaganfall**
- **Herzinsuffizienz**
- **Infektionen**
- **Sepsis nach Infektionen**
- **Mortalität**

signifikant erhöht.

Krankheits- und Therapieregister komplettieren die Evidenz aus RCTs

Wirksamkeit …

- **… unter Alltagsbedingungen**
- **… im Langzeitverlauf (Therapiedauer, Switching)**
- **… in unterschiedlichen Therapiekombinationen**
- **… im Hinblick auf ein breites Spektrum von Outcomes**

Krankheits- und Therapieregister komplettieren die Evidenz aus RCTs

Sicherheit

- Quantifizierung seltener Risiken (<1:100 PJ)
- Untersuchung langfristiger Outcomes (Malignome, Mortalität)
- Untersuchung von Risikogruppen (Malignomanamnese, Schwangere, multimorbide Patienten etc.)
- Veränderte Präsentation von schwerwiegenden Ereignissen
- Berücksichtigung zeitlich sich verändernder Risiken
- Erkennen von Risikopatienten und Risiko-Therapiekombinationen
- Risikominderung durch Vermeidung von Komorbidität oder Komedikation

DRFZ BERLIN

Rahmenbedingungen von Langzeit-Krankheitsregistern

- **Nachhaltigkeit der Finanzierung** (> 20 Jahre)
- Nachhaltigkeit und **Unabhängigkeit der durchführenden Institution** (z.B. nationales Forschungsinstitut)
- **Verankerung** im jeweiligen klinischen Fach
- Vorrangigkeit der wissenschaftlichen Fragestellung
- Hochrangige Publikationen (in RABBIT bisher: >40)
- **Kooperationsnetzwerk** national und international
- **Große Sorgfalt** in der Durchführung (**personalintensiv!**)