



BioCAPTURE: real world evidence

en de huidige behandeling van patiënten met psoriasis

J.M.P.A. van den Reek¹, E.M.G.J. de Jong²

Sinds 2005 is de behandeling van patiënten met psoriasis uitgebreid met biologics en kleinmolecuulremmers (*small-molecule inhibitors* [smi]). Deze therapieën hebben de psoriasiszorg aanzienlijk verbeterd en dermatologen hebben op grote schaal ervaring opgedaan met deze middelen. Het BioCAPTURE (*Continuous Assessment of Psoriasis Treatment Use REgistry*)-netwerk is een samenwerking van dermatologen uit negentien centra waarbij ervaringen van artsen en patiënten worden verzameld over effectiviteit, veiligheid, patiëntgerapporteerde uitkomsten, *drug survival* (DS) en kosteneffectiviteit. In dit artikel geven we de belangrijkste inzichten afkomstig uit deze zogenaamde *Real World Evidence* (RWE) weer, en brengen deze in verband met trialdata. Het doel is om de dermatoloog in staat te stellen de juiste keuzes voor de individuele patiënt te maken in de dagelijkse praktijk.

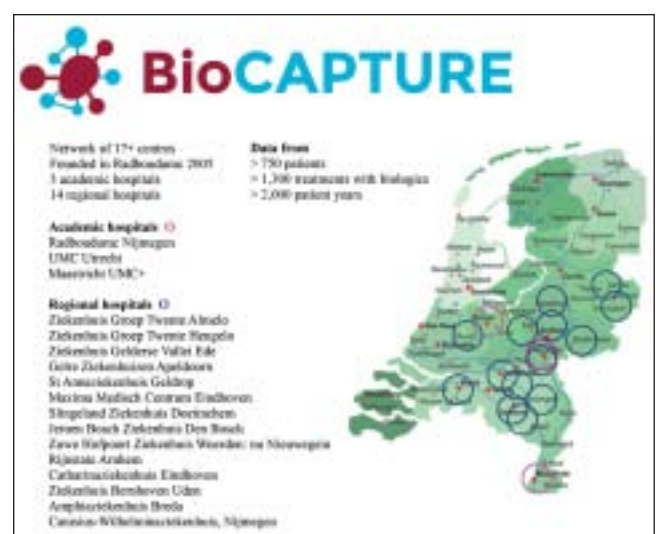
In 2005, bij de introductie van biologics voor psoriasis, is BioCAPTURE gestart in het Radboudumc en daarna uitgebreid tot het huidige netwerk van 19 ziekenhuizen (figuur 1). Momenteel bevat het data van ruim 750 patiënten met meer dan 1300 behandelingen met een biologic of smi. De data worden verzameld door een groep toegewijde dermatologen die zoveel mogelijk ondersteund worden door (research)verpleegkundigen. De data worden jaarlijks geanalyseerd, weergegeven in een rapport en beschikbaar gesteld aan de deelnemende centra. Jaarlijks wordt ook een meeting georganiseerd om de resultaten te bespreken en belangrijke onderzoeksvragen uit het veld te identificeren. BioCAPTURE-data leiden tot zogenaamde RWE, dit is anders dan evidence die voortkomt uit gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCTs) en is complementair. Waar RCTs gaan over de relatief gezonde patiënt, gaat RWE over de patiënt die wij voor ons zien in de spreekkamer, waarbij comedicatie, comorbiditeit en levensfase een rol spelen bij de behandeling (figuur 2). Momenteel bestaat ons arsenaal uit elf biologics uit vier groepen (TNF- α -remmers, IL12/23-, IL17- en IL23-remmers) en één smi, apremilast (tabel). Door voor spellers voor succes dan wel falen van een behandeling te analyseren, kan een betere keuze gemaakt worden uit deze behandelopties.

WAT IS ER GEVONDEN?

Bij de introductie van de biologics werden met name bijwerkingen zoals infecties en toename van (huid)maligniteiten gevreesd. De kans op infecties is inderdaad verhoogd en infecties kunnen een ernstiger beloop hebben. Dit wordt met name gezien bij infliximab. [1] Bij de andere biologics is er voornamelijk een verhoogde kans op bovensteluchtweginfecties. [2] De kans op non-melanoma huidmaligniteiten lijkt verhoogd, maar lijkt vooral toe te schrijven aan behandelingen die voor-

afgegaan zijn aan de biologic, zoals UVB, PUVA en cyclospore. [3,4] De kans op een melanoom lijkt in een recente meta-analyse niet verhoogd. [3] Biologics zijn effectief bij de patiënt in de dagelijkse praktijk, maar de effectiviteit zoals in een trial wordt bereikt met hogere doseringen medicatie dan in RCTs, of in combinatie met andere antipsoriatische behandelingen zoals methotrexaat. [5] Laboratoriumcontroles voor biologics zijn recent versoepeld in de richtlijnen en kunnen bij stabiele patiënten worden opgerekt tot eenmaal per half jaar. [2]

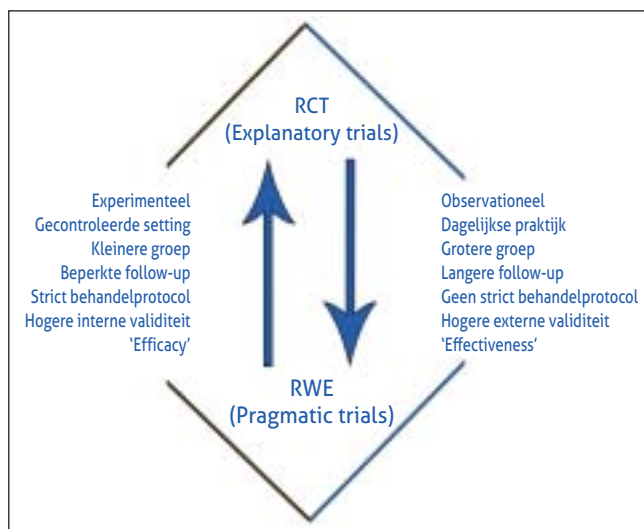
Bij *drug-survival* (DS)-studies wordt een consistent beeld gezien waarbij patiënten vaak zeer lang behandeld kunnen worden met eenzelfde biologic met goed resultaat. DS is een samengestelde maat waarbij het effect van de behandeling,



Figuur 1. Het BioCAPTURE-netwerk.

¹ Arts, postdoc dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen



Figuur 2. Real world evidence vs. gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCTs).

bijwerkingen, wensen en gedrag van arts en patiënt gezamenlijk een rol spelen. [6] DS is een zeer geschikte maat om data van verschillende landen te vergelijken of op te nemen in een meta-analyse. [7,8] Wanneer een behandeling met een biologic gestopt wordt, is dat vaker door vermindering van effectiviteit, dan door het optreden van bijwerkingen. [9] Een recente meta-analyse van 37 studies en 32.631 patiënten heeft laten zien dat ustekinumab de hoogste DS had, gevolgd door adalimumab. [7] Wanneer vergeleken wordt met methotrexaat, blijkt de DS veelal lager dan die van biologics, en stoppen patiënten vaker vanwege bijwerkingen en subeffectiviteit dan bij biologics. [10] Een andere meta-analyse van 32 studies en 32.194 patiënten liet zien dat een hogere *Body Mass Index* (BMI) en vrouwelijk geslacht een voorspeller is voor een kortere DS. [8] Dit komt met name door subeffectiviteit bij hogere BMI en door meer bijwerkingen bij vrouwen. [11,12] Het hebben van artritis psoriatica is een voorspeller voor langere DS. [8,11]

Wanneer we de mening van patiënten betrekken bij DS, zien we dat 80% van de mensen na één jaar een goede kwaliteit van leven bereikt bij behandeling met een biologic. [13] Toch

blijft het een discussiepunt of dat genoeg is. Recente studies laten zien dat patiënten een *Physicians Global Assessment* (PGA) van 0 of 1 prefereren, hetgeen overeenkomt met psoriasis *clear/almost clear*. [14] Dit komt overeen met een relatieve PASI90 of PASI100, een relatieve verbetering van de psoriasis met 90% of 100%. Ondanks dat in RCTs PASI90 en PASI100 steeds vaker en langer bereikt worden, bereiken patiënten in de praktijk dat vaak niet. [15] Dit kan behalve met BMI, comorbiditeit en comediatie ook te maken hebben met het minder strakke behandelregime en de erg lange duur van psoriasis voorafgaand aan de start van een biologic. Deze periode bedraagt in Nederland 18-20 jaar. [16] Verder is er nog winst te halen in *treatment satisfaction*, aangezien met name gebruiksgemak en effectiviteit nog steeds items zijn waar de patiënt verbetering zou willen zien. [17]

Belangrijk is om te realiseren dat psoriasis deel uitmaakt van het grotere geheel van psoriatische ziekten waartoe ook artritis psoriatica (PsA) behoort. [18] Psoriasis gaat meestal 8-10 jaar vooraf aan PsA, hetgeen psoriasis tot de beste biomarker voor PsA maakt. Hierdoor wordt aan dermatologen een unieke mogelijkheid geboden om PsA in een vroege fase te detecteren. Momenteel zijn daarvoor meerdere screeningsvragenlijsten beschikbaar zoals de *Psoriasis Epidemiology Screening Tool* (PEST). [18] Het is belangrijk om een goede route met reumatologen af te stemmen zodat patiënten in een vroege fase van PsA adequaat behandeld kunnen worden en gewrichtsschade voorkomen kan worden. De piek van de incidentie van psoriasis ligt bij de jongvolwassenen. Zij zijn *at risk* voor schade doordat zij door hun ziekte belangrijke mijlpalen in hun leven moeilijker kunnen behalen, zoals voltooien van een opleiding, vinden van werk, maar meer nog hun sociale ontwikkeling, het vinden van een partner en de weg vinden in de maatschappij. Dit fenomeen noemen we *cumulative life course impairment*. [19] Deze schade kan voorkomen/verminderd worden door het tijdig behandelen van psoriasis. Meerdere biologics hebben nu een label met minder restricties, waarbij het starten van een biologic op jonge leeftijd mogelijk is wanneer er een indicatie is voor systemische therapie.

De *holy grail* is dat we als artsen kunnen voorspellen welke behandeling voor een individuele patiënt het beste is, en daarnaast dat we kunnen voorspellen welke patiënt PsA zal gaan ontwikkelen. Hiervoor zijn voorspellende biomarkers nodig en in de wetenschap wordt al zowel naar genetische als immunologische biomarkers gezocht. Dit heeft tot op heden nog niet tot een bruikbare set biomarkers geleid. Er zijn aanwijzingen dat *HLA-Cw6* geassocieerd is met een betere respons op ustekinumab, echter de voorspellende waarde is klein en daardoor is deze biomarker niet geschikt voor de kliniek. [20] Momenteel worden immunologische en genetische profielen gekoppeld aan therapierespons van patiënten in BioCAPTURE, om verdere stappen te kunnen zetten richting predictie van therapie-succes en predictie van het ontwikkelen van PsA. Tijdens de behandeling is *therapeutic drug monitoring*, dat wil zeggen het meten van medicatiespiegels en antistofvorming tegen biologics, een belangrijke methode voor het bepalen van de werkzaamheid en juiste dosis van biologics bij een individuele patiënt. [21]

Zowel onderbehandeling als overbehandeling kan schadelijk

Tabel. Huidige arsenaal aan beschikbare biologics.

Generieke naam	Merknaam	Aangrijpingspunt	Toedieningsweg
Infliximab	Remicade*	TNF α	i.v.
Etanercept	Enbrel*	TNF α	s.c.
Adalimumab	Humira*	TNF α	s.c.
Certolizumab-pegol	Cimzia	TNF α	s.c.
Ustekinumab	Stelara	IL12/23	s.c.
Secukinumab	Cosentyx	IL17	s.c.
Ixekizumab	Taltz	IL17	s.c.
Brodalumab	Kyntheum	IL17	s.c.
Guselkumab	Tremfya	IL23	s.c.
Risankizumab	Skyrizi	IL23	s.c.
Tildrakizumab	Ilumetri	IL23	s.c.
Apremilast	Otezla	PDE4	o.

i.v.=intraveneus, s.c.=subcutaan, o=oral; *biosimilars zijn ook beschikbaar.

zijn voor een patiënt. Overbehandeling kan worden vermindert door het verlagen van de dosis van een biologic. Hiervoor zijn al meerdere studies verschenen waarbij dosisverlaging of intervalverlenging is toegepast. [22] Een recente gerandomiseerde pragmatische studie toonde aan dat intervalverlenging van adalimumab, etanercept of ustekinumab mogelijk was bij 53% van de patiënten met PASI $\leq$ 5, DLQI $\leq$ 5 en stabiele ziekte (CONDOR-studie). [22] Een nieuwe studie naar dosisverlaging van de nieuwste biologics (a-IL17, a-IL23) zal in 2020 van start gaan in een consortium van Belgische en Nederlandse ziekenhuizen (BeNeBio-studie).

HOE TE KIEZEN?

Op basis van patiëntprofielen en comorbiditeit kan al een verstandige keuze gemaakt worden voor een geschikte biologic. Hiervoor zijn, behalve de Nederlandse richtlijn, ook recent twee publicaties verschenen die zeer praktisch bruikbaar zijn. [23,24] Er zijn al duidelijke stappen in de richting gezet van predictie van therapiesucces (verschillen in DS van de biologics, invloed van BMI, geslacht en PsA) bij patiënten met psoriasis. Verdere finetuning van de juiste keuze van een biologic en dosering voor de individuele patiënt wordt momenteel onderzocht door *therapeutic drug monitoring* en analyse van immunologische en genetische profielen.

Dankzij de samenwerking tussen dermatologen, in het BioCAPTURE-netwerk maar ook daarbuiten, kunnen deze analyses plaatsvinden, pragmatische trials gericht op de praktijk worden uitgevoerd en de kennis hierover worden gedeeld. Wij zijn de deelnemende collega's dermatologen, arts-onderzoekers en verpleegkundigen daarvoor zeer erkentelijk.

De literatuurlijst is vanaf drie weken na publicatie van dit artikel te vinden op www.nvdv.nl.

Verdere finetuning van de juiste keuze van een biologic en dosering voor de individuele patiënt wordt momenteel onderzocht door *therapeutic drug monitoring* en analyse van immunologische en genetische profielen.

SAMENVATTING

Het behandelarsenaal voor patiënten met psoriasis is uitgebreid met biologics en kleinmolecuulremmers (*small-molecule inhibitors* [smi]). BioCAPTURE is een samenwerking van dermatologen waarbij ervaringen van artsen en patiënten worden verzameld over effectiviteit, veiligheid, patiëntgerapporteerde uitkomsten, *drug survival* en kosten-effectiviteit. Opbrengsten van dit *Real World Evidence* (RWE) zijn kennis over (kosten)effectiviteit, medicatiegebruik en veiligheid in de dagelijkse praktijk, inzicht in de mening van patiënten en het vinden van voorspellers voor therapiesucces dan wel falen zoals BMI, geslacht en artritis psoriatica. Voorspellers voor succes van behandeling worden gevonden door koppelen van patiëntkarakteristieken, genetische en immunologische biomarkers aan RWE-data uit registers. Onderzoek naar dosisverlaging en *therapeutic drug monitoring* kunnen bij uitstek plaatsvinden in een RWE-netwerk. Met RWE wordt de dermatoloog in staat gesteld de beste keuzes te maken voor de patiënt in de praktijk. In dit artikel worden de huidige inzichten samengevat die voortkomen uit BioCAPTURE en andere RWE-bronnen met betrekking tot biologics voor psoriasis.

TREFWOORDEN

biologics – real world evidence – registers – psoriasis – kleinmolecuulremmers – BioCAPTURE

SUMMARY

The treatment options for patients with psoriasis have been expanded with biologics and small-molecule inhibitors (smi). The BioCAPTURE network is a collaboration between dermatologists in which the experiences of doctors and patients on effectiveness, safety, patient-reported outcomes, drug survival, and cost-effectiveness are gathered. This real-world evidence (RWE) yields knowledge on (cost) effectiveness, use of medication and safety in daily practice, insight into the opinion of patients and predictors for therapy success or failure such as BMI, gender, and psoriatic arthritis. Predictors for treatment success are sought for by linking patient characteristics, genetic and immunological biomarkers to RWE data from registries. Research into dose reduction and therapeutic drug monitoring can pre-eminently take place in real-world practice. RWE enables the dermatologist to make the best choice for the patient in daily practice. This article summarizes current insights resulting from BioCAPTURE and other RWE sources regarding the use of biologics for patients with psoriasis.

KEYWORDS

biologics – Real World Evidence – registries – psoriasis – small-molecule inhibitors – BioCAPTURE

CORRESPONDENTIEADRES

Juul van den Reek

E-mail: juul.vandenreek@radboudumc.nl