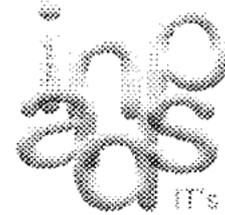


NIS 187

Empfang/Ausgang				
PEI-Fax:				
Empfangs-/Sendenr.:				
Datum: 13.01.12				
Uhrzeit:				



IT's no problem
advanced data solutions

INPADS GmbH • Dr.-Hugo-Bischoff-Straße 1a • 67098 Bad Dürkheim

Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Strasse 51-59
63225 Langen

25.08.2010

MELDUNG EINER AWB

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit melden wir die AWB

„Tysabri® 24 Plus“,
Beginn 07/2010, Ende 08/2012,

mit dem Ziel, prospektiv das Monitoring von Patienten mit Tysabri® Langzeitbehandlung zu dokumentieren.;

die wir als Dienstleister für

Biogen Idec GmbH
Carl-Zeiss-Ring 6
85737 Ismaning

durchführen. Die Liste der teilnehmenden Ärzte werden wir monatlich melden. Für Rückfragen stehen wir jederzeit unter info@inpads.com zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen,
INPADS GmbH

Dipl.-Ing. C. Mehl



TYSABRI® 24 plus Langzeiterfahrung mit TYSABRI® Beobachtungsplan

1. Einleitung und Ziel der Beobachtung

Dieses Tysabri® Beobachtungsprogramm ist eine prospektive, offene, multizentrische nicht-interventionelle Studie (NIS), bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose, die seit mindestens 24 Monaten kontinuierlich mit Natalizumab (Tysabri®) behandelt wurden und die über weitere 12 Monate Natalizumab-Behandlung beobachtet werden sollen.

Primäres Ziel dieser nicht-interventionellen Studie ist es, prospektiv das Monitoring von Patienten mit Tysabri® Langzeitbehandlung zu dokumentieren. Dabei soll den behandelnden Ärzten ein Programm zur Unterstützung der ärztlichen Patientenführung und zur Strukturierung der Follow-up-Beobachtung nach vorausgegangener 24-monatiger Behandlung geboten werden.

Unter anderem soll dem behandelnden Arzt die Option angeboten werden, den medizinischen Rat eines Medical Advisory Boards einzuholen sowie eine Beurteilung erhobener MRT-Untersuchungen durch einen ausgewiesenen Experten vornehmen zu lassen.

Explorative Endpunkte sind die Erhebung klinischer Endpunkte, wobei die Behinderungsprogression, die Schubaktivität und optional die Krankheitsaktivität im MRT untersucht werden sollen.

Gemäß den Bestimmungen des § 67 Abs. 6 Arzneimittelgesetz (AMG) handelt es sich dabei um eine Dokumentation der Therapie unter den Bedingungen der täglichen Praxis. Dem Arzt werden hierbei keine Vorgaben gemacht, er wird lediglich gebeten seine therapeutischen Maßnahmen zu dokumentieren.

2. Hintergrund

Natalizumab (Tysabri®) ist ein intravenös zu verabreichender humanisierter Antikörper, der gegen ein spezifisches Adhäsionsmolekül auf der Oberfläche von T-Lymphozyten, das α -4 Integrin, gerichtet ist. Durch die Blockierung des α -4 Integrins wird die Einwanderung autoaggressiver T-Lymphozyten in das ZNS und somit das Krankheitsgeschehen bei der MS stark reduziert.

Mit der Zulassung von Natalizumab (Tysabri®) 2006 konnte die Effektivität der Behandlung der schubförmigen MS bei der indizierten Patientengruppe erheblich verbessert werden. Im Vergleich zu den herkömmlichen krankheitsmodifizierenden Therapieregimen wird durch Tysabri® eine deutlich stärkere Reduktion der Krankheitsprogression sowie der Schubhäufigkeit erreicht.

Gegenüber den bisher zur Verfügung stehenden krankheitsmodifizierenden Therapien bringt die Behandlung mit Natalizumab neben der erheblich verbesserten Wirksamkeit jedoch auch relevante Änderungen für die Patienten und die behandelnden Ärzten mit sich. So ist auf Grund der Eigenschaften des Arzneimittels (ein intravenös zu verabreichender Antikörper, mit dem Risiko für allergische Reaktionen) eine medizinische Überwachung des Patienten während und kurze Zeit nach der Infusion erforderlich. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass neben dem allgemein günstigen Nebenwirkungsprofil von Natalizumab insbesondere eine sehr seltene, aber sehr schwere Nebenwirkung, die Progressive Myeline Leukoenzephalopathie (PML) zu beachten ist, die eine frühzeitige Diagnosestellung und eine schnellstmögliche Behandlung erfordert. Nach neuesten Erkenntnissen scheint sich das Risiko für eine PML mit der Dauer der Behandlung zu erhöhen.

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass bei der MS auf Grund des chronischen, mit zunehmender Behinderung einhergehender Krankheitsverlauf und der notwendigen Langzeittherapie generell eine entsprechende Führung und Betreuung der Patienten und, bezüglich der Therapieentscheidung und -führung, eine langfristige und möglichst strukturierte Verlaufsbeobachtung und ggf. entsprechende Modifikation bzw. Maßnahmen erforderlich sind.

Insgesamt stellt somit die medizinische Beobachtung (Monitoring) und Betreuung der Patienten sowohl kurzfristig im Rahmen der jeweiligen Natalizumab-Verabreichung als auch langfristig im Rahmen der (Langzeit-) Therapie, einen wesentlichen Aspekt der Behandlung mit Natalizumab dar.

Diesbezüglich ist allerdings festzustellen, dass die Patienten Betreuung im Rahmen der jeweiligen (Langzeit-) Behandlung mit Natalizumab sowohl in Deutschland als auch in anderen europäischen und außereuropäischen Ländern derzeit noch sehr heterogen erfolgt.



TYSABRI® 24 plus Langzeiterfahrung mit TYSABRI® Beobachtungsplan

Vor diesem Hintergrund dient die geplante Beobachtungsstudie einerseits dazu, das Monitoring der Langzeitbehandlung mit Natalizumab zu untersuchen, um aus den erhobenen Daten mögliche zukünftige Verbesserungen für die tägliche Praxis abzuleiten. Zweitens soll die medizinische Betreuung der Patienten im Rahmen der geplanten Studie durch die o.g. Unterstützung der behandelnden Ärzte unmittelbar verbessert und somit die Sicherheit der Langzeitbehandlung mit Natalizumab optimiert werden. Des Weiteren soll die explorative Erhebung der sekundären Zielparameter dazu dienen, dass Wissen zum Wirksamkeitsprofil der Natalizumab-Langzeitbehandlung im klinischen Alltag zu erweitern.

3. Definition der zu beobachtenden Patienten, Dosierung und Dosierungsanleitung

Alle Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose, die seit mindestens 24 Monaten kontinuierlich mit Natalizumab (Tysabri®) behandelt wurden und die über weitere 12 Monate Natalizumab-Behandlung beobachtet werden sollen.

Tysabri® 300 mg wird bei Erwachsenen einmal alle 4 Wochen als intravenöse Infusion verabreicht.

Angewendet wird TYSABRI® für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei folgenden Patientengruppen:

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon beta oder
- Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose

Die Anwendung der TYSABRI®-Therapie ist eingegrenzt: Die TYSABRI®-Therapie darf nur von erfahrenen Spezialisten (Facharzt) in Zentren mit raschem Zugang zur MRT erfolgen. Darüber hinaus muss Patienten, die mit TYSABRI® behandelt werden, ein spezieller Patientenpass ausgehändigt werden.

Weitere Informationen können der aktuellen Fachinformation entnommen werden.

4. Zu beobachtende Patienten

Ziel ist der Einschluss von 1000 Patienten mit einer schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose in 400 Zentren.

Jeder Patient muss über die nicht-interventionelle Studie sowie die Art der erhobenen Daten und deren Übermittlung und Speicherung aufgeklärt werden. Ein Einschluss in „Tysabri® 24 plus – Langzeiterfahrungen mit Tysabri®“ ist nur möglich, wenn der Patient die Einverständniserklärung zur Teilnahme unterzeichnet hat.

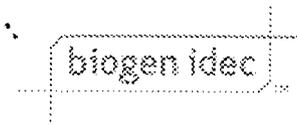
Die Entscheidung, Patienten mit TYSABRI® zu behandeln, ist unabhängig von der Entscheidung, Patienten in die nicht-interventionelle Studie aufzunehmen. Gemäß Volume 9A (Eudralex: Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use) beschränken sich die Zahlungen auf die Entschädigung des zeitlichen und finanziellen Aufwands, für die unten näher beschriebene Dokumentation, der den Ärzten entstanden ist. Weitere Zahlungen oder Anreize, an dieser NIS teilzunehmen, werden Ärzten weder angeboten noch gegeben.

5. Laufzeit der Beobachtung und Beobachtungszeitraum pro Patient

Beginn der Anwendungsbeobachtung: Juli 2010

Ende des Beobachtungszeitraums: Dezember 2012

Die Beobachtungsdauer pro Patient beträgt 12 Monate



TYSABRI® 24 plus Langzeiterfahrung mit TYSABRI® Beobachtungsplan

6. Ablauf der nicht Interventionellen Studie

Baseline Visite: Hier werde die demografischen Daten des Patienten, die Anamnese, die bisherige und weiteren Tysabri® Infusionen, Anzahl der Schübe, der EDSS, optional die MRT inklusive der Beurteilung, die klinische Beurteilung und der DemTect Score aufgezeichnet.

Visite 2 nach 3 Monaten, **Visite 3** nach 6 Monaten, **Visite 4** nach 9 Monaten: Hier werden die bisherige und weiteren Tysabri® Infusionen, der MS Status, der EDSS, optional die MRT inklusive der Beurteilung, die klinische Beurteilung und der DemTect Score aufgezeichnet.

Visite 5 nach 12 Monaten: hier werden die bisherigen Tysabri® Infusionen und die aktuelle Tysabri® Infusion, der MS-Status, der EDSS, die MRT inklusive der Beurteilung, die klinische Beurteilung und der DemTect Score aufgezeichnet.

Bei der **Baseline Visite**, bei **Visite 3** und bei **Visite 5** stehen zudem evidenzbasierte Informationen zur Einschätzung der Risikolage zur Verfügung.

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse werden unabhängig von Visiten auf einem speziellen Fragebogen dokumentiert (siehe Abschnitt 9 und 10).

7. Informationen zur Durchführung

Die Originalseite der Vereinbarung wird an die Inpads GmbH gesendet. Zu diesem Zweck liegt der Informationsmappe ein voradressierter Umschlag bei.

8. Meldepflicht

Entsprechend § 67 Abs. 6 AMG wird die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), der GKV- Spitzenverband und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) über die Durchführung dieser NIS informiert. Die beteiligten Ärzte werden der KBV und dem GKV-Spitzenverband namentlich gemeldet. Dem GKV-Spitzenverband wird nach Ende der NIS außerdem eine Liste übermittelt, aus der die Anzahl der dokumentierten Patienten und die Höhe des ausbezahlten Honorars pro Arzt ersichtlich sind.

9. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) müssen auf dem dafür vorgesehenen Berichtsbogen dokumentiert werden.

Alle vom Arzt aufgenommenen schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse werden nach Eingang bei der INPADS GmbH innerhalb von 24 Stunden an den Sponsor Biogen Idec GmbH in Ismaning gemeldet. Biogen Idec GmbH ist für die Meldung von Unerwünschten Ereignissen an die Behörden verantwortlich.

biogen idec

elan

TYSABRI® 24 plus Langzeiterfahrung mit TYSABRI® Beobachtungsplan

10. Definition eines schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisses:

Ein SUE ist ein während oder nach Einnahme eines medizinischen Präparates eingetretenes unerwünschtes Ereignis, das:

- den Tod zur Folge hat
- lebensbedrohlich ist
- eine stationäre Behandlung erforderlich macht oder verlängert
- zu andauernder oder erheblicher Behinderung/Arbeitsunfähigkeit führt
- angeborene Missbildungen/Geburtsfehler hervorruft

Darüber hinaus können relevante medizinische Ereignisse, die nicht den Tod zur Folge haben, nicht lebensbedrohlich sind oder keine stationäre Behandlung erfordern, als SUE eingestuft werden, wenn sie nach ärztlichem Ermessen den Patienten gefährden und medizinische oder chirurgische Akutmaßnahmen erfordern, um die in obiger Definition genannten Folgen zu verhindern.

Der Begriff Unerwünschtes Ereignis beinhaltet nicht notwendigerweise einen ursächlichen Zusammenhang zwischen dem eingetretenen Ereignis und der Therapie mit Tysabri®.

11. Verantwortlichkeiten

Wissenschaftlicher Leiter:

Professor Dr. med. [REDACTED]
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

E-Mail: [REDACTED] <[REDACTED]>

Medizinische Projektleitung Biogen Idec GmbH

[REDACTED]
Head of Medical Affairs

Biogen GmbH

Carl-Zeiss-Ring 6

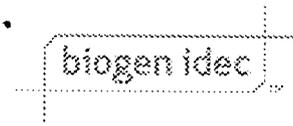
85737 Ismaning

E-Mail: [REDACTED]@biogenidec.com>

12. Verantwortlich für die Durchführung der Anwendungsbeobachtung

INPADS GmbH

Herr Dipl. [REDACTED]
Dr.-Hugo-Bischoff-Str. 1a
67098 Bad Dürkheim



TYSABRI® 24 plus Langzeiterfahrung mit TYSABRI® Beobachtungsplan

13. Qualitätssicherung

Ziel der Qualitätssicherung ist es, Vollständigkeit und Validität der Daten zu sichern sowie Mängel frühzeitig zu erkennen und zu beseitigen.

Datenmanagement und Qualitätssicherung der Anwendungsbeobachtung erfolgen auf Basis der „Empfehlung zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen“ des BfArM (BfArM, 1998).

Alle Daten werden durch den Arzt in strukturierten Erhebungsbögen dokumentiert, die dem Arzt vor Beginn der Anwendungsbeobachtung online zur Verfügung gestellt werden. Die Erhebungsbögen werden paginiert, jede Seite ist mit einer Patientenidentifikationsnummer versehen.

Jedem Arzt wird zum Beginn der Erhebung der Beobachtungsplan, und die erforderliche Anzahl von Beobachtungsbögen online zur Verfügung gestellt. Der Arzt soll über die Dokumentation der Befunde, insbesondere von unerwünschten Begleiterscheinungen aufgeklärt werden.

Nach abgeschlossener Dateneingabe werden Konsistenz- und Plausibilitätskontrollen durchgeführt. Die Bögen werden geprüft, ob sie vollständig und plausibel ausgefüllt sind.

14. Monitoring und statistische Auswertung

Die Anwendungsbeobachtung wird während des gesamten Ablaufs überwacht und entsprechend den gesetzlichen Vorgaben durchgeführt.

Alle dokumentierten Daten werden nach Abschluss des Projekts statistisch deskriptiv ausgewertet. Zwischenauswertungen, deren Ergebnisse zunächst nur für den hausinternen Gebrauch und zur Verlaufskontrolle der Anwendungsbeobachtung dienen, können ausgeführt werden. Für kontinuierliche Variablen (Größe, Alter, Zeitspannen, ect.) werden die statistischen Kennwerte (n, Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Standardabweichung) tabellarisch aufgeführt. Diskrete Variablen werden kategorisiert in Form von Häufigkeitsverteilungen mit prozentualem Bezug zur Gesamtstichprobe aufgeführt. Freitextantworten werden post hoc in geeignete Codierschema übertragen und als Häufigkeitsverteilung analysiert. Ordinal skalierte Verlaufparameter werden in Form von Kontingenztafeln (erste versus letzte Untersuchung) vorgestellt). Subgruppenanalysen werden a priori nicht definiert. Nach Kenntnis der Gesamtergebnisse können jedoch einzelne Subgruppen gefiltert und getrennt analysiert werden. Eventuelle Resultate vergleichender statistischer Methoden haben rein explorativen Charakter.