

Projektplan

**Nutzen und Sicherheit der systemischen
Psoriasis-Therapie im Langzeitverlauf:**

**Einrichtung und Betrieb eines Registers zur Versorgung
mit Biologika und Systemtherapeutika in Deutschland
„PsoBEST“**



Vorgelegt von:

Prof. Dr. med. Matthias Augustin
Univ.-Klinikum Hamburg-Eppendorf
Projektleiter

CVderm - Kompetenzzentrum
Versorgungsforschung in der Dermatologie
*Förderprojekt der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft DDG
und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen BVDD*

unter Mitarbeit von:

Prof. Dr. med. Kristian Reich
SCIderm und Dermatologikum Hamburg
Vorsitzender Wissenschaftlicher Beirat

Assoziierte Organisationen:

Vorstände der
Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
Prof. Dr. Thomas Luger (Präsident)
Prof. Dr. Rudolf Stadler (Generalsekretär)

Vorstände des
Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen
Dr. Michael Reusch (Präsident)
Dr. Klaus Strömer (Generalsekretär)

Stand: 22.09.2007

1. Hintergrund:

Die Therapie der schweren Psoriasis beruht in Deutschland bisher im wesentlichen auf der Anwendung der Systemtherapeutika Fumarsäureester, Metotrexat, Cyclosporin A und Acitretin, letztere insbesondere in Kombination mit der PUVA-Behandlung.

Die Therapie der mittelschweren und schweren Psoriasis und Psoriasis-Arthritis ist durch die Einführung der Biologika (biologicals, biologics) im Jahre 2004 fundamental erweitert worden. Derzeit sind in Deutschland für die Psoriasis vulgaris die Präparate Raptiva® (Efalizumab), Remicade® (Infliximab) und Enbrel® (Etanercept) zugelassen, für die Psoriasis-Arthritis Remicade® (Infliximab), Enbrel® (Etanercept) und Humira® (Adalimumab).

Die Wirksamkeit der Biologika wie auch der Systemtherapeutika im Sinne der „Efficacy“ ist mit hoher Evidenz durch eine Vielzahl von klinischen Studien belegt. Dies gilt insbesondere für die kurz- und mittelfristige Behandlung von 3-12 Monaten. Noch unzureichend untersucht sind jedoch für die einzelnen Präparate die nachfolgenden Outcomes:

- a) Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen („effectiveness“)
- b) Patientenseitige Nutzen und Versorgungsbedarf
- c) Wirksamkeit im Langzeitverlauf über Jahre
- d) Optimale Erhaltungsdosierungen
- e) Sicherheit und Nebenwirkungsprofile unter Alltagsbedingungen
- f) Anwendung bei und Wirksamkeit auf Co-Morbidität
- g) Zuverlässige Prädiktoren für das Ansprechen („Responder“)
- h) Nutzen und Wirksamkeiten etwaiger Kombinationstherapien oder alternierender Anwendungen von Biologics und Systemtherapien

Die Klärung der noch offenen Fragen zu a) bis g) ist aus drei Gründen von vorrangiger Bedeutung:

1. Die Versorgungsqualität chronisch Hautkranker mit Systemtherapeutika incl. Biologika ist in Deutschland insbesondere bei der Psoriasis noch unzureichend. Eine zweckmäßige, adäquate Versorgung ist auch zukünftig durch die pauschalierten, wenig differenzierten Maßnahmen der Kostendämpfung im Gesundheitswesen gefährdet.
2. In den nächsten Jahren ist eine verstärkte Reglementierung der Versorgung mit innovativen Arzneimitteln durch das Instrument der „Nutzenbewertung“ im Sinne einer „Vierten Hürde“ zu erwarten. Diese wird sich wesentlich an der Verfahrensordnung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) orientieren. Das IQWiG stellt ausweislich den „patientenseitigen Nutzen“ als Bewertungskriterium heraus, der durch die derzeit vorliegenden Phase II- und III-Studien nur unzureichend abgebildet werden kann.
3. Die Kosten-Nutzen-Relation der Biologika und der Systemtherapeutika ist weder international noch für das deutsche Gesundheitssystem ausreichend untersucht. Sie wird im Praxisalltag auch auf den Ergebnissen der Langzeitverläufe sowie auf Daten zu möglichen Kombinationstherapien und zu Prädiktoren des Ansprechens beruhen. Auch für diese wichtigen Bereiche können aus den Daten der Phase II- und III-Studien keine ausreichenden Erkenntnisse gewonnen werden.

Vor diesem Hintergrund ist eine Langzeitdokumentation der systemischen Psoriasis-Therapie incl. Biologika mit großen Patientenzahlen unerlässlich, damit die genannten Fragestellungen zu Sicherheit und Wirksamkeit mit hoher methodischer Zuverlässigkeit geklärt werden können.

Exzellente Erfahrungen mit einer derartigen Datenbank bestehen für die Biologika-Therapie der rheumatoiden Arthritis, für die die Deutsche Rheumatologische Gesellschaft im Zusammenwirken mit den pharmazeutischen Unternehmen ein bundesweites Register am DRFZ (Deutsches Rheumaforschungszentrum) in Berlin eingerichtet hat. In dieser Langzeitbeobachtung mit dem Namen „rabbit“ („Rheumatoide Arthritis Beobachtung der Biologika-Therapie“) werden sowohl Biologika- wie auch DMARD-Behandlungen dokumentiert.

Der vorliegende Projektplan fasst die notwendigen Schritte zur Etablierung und Unterhaltung eines Registers von Langzeitverläufen der Psoriasisstherapie mit Systemtherapeutika und Biologika zusammen.

Bei der Umsetzung sollen insbesondere berücksichtigt werden:

- die Schnittstellen zu den bereits bestehenden Registern am DRFZ sowie im EU-Bereich
- Die Anforderungen zur Pharmakovigilanz seitens der EMEA (vgl. Regulation (EC) No 726/2004 and Directive 2001/83/EC2)
- ggf. weitere an die Herstellerfirmen gerichtete Anforderungen zur Dokumentation der Produktanwendung

2. Ziele:

Die Langzeitdokumentation der Psoriasisstherapie mit Biologika in Deutschland erlaubt die Klärung der folgenden Fragen:

1. Wie ist die Wirksamkeit der Psoriasisstherapie (incl. -Arthritis) mit Biologika und mit Systemtherapeutika unter Alltagsbedingungen ?
2. Welche patientenseitigen Nutzen und welcher Versorgungsbedarf sind zu verzeichnen ?
3. Wie ist die Wirksamkeit im Langzeitverlauf über Jahre ? Welche Arten von Therapieabbrüchen und -wechseln werden notwendig ?
4. Wo liegen die optimalen Erhaltungsdosierungen ?
5. Wie sind die Sicherheit und Nebenwirkungsprofile der Biologika und Systemtherapeutika im Langzeitverlauf ?
6. Wie können die Präparate bei Co-Morbidität eingesetzt werden und welche Auswirkungen haben Sie auf diese ?
6. Lassen sich Prädiktoren für eine „Response“ im Langzeitverlauf finden ?
7. Wie sind die Nutzen und die Wirksamkeiten etwaiger Kombinationstherapien oder alternierender Anwendungen von Biologics und Systemtherapien ?

3. Methoden:

Eingerichtet wird ein Dokumentationszentrum mit Register für Patienten mit Psoriasis und Psoriasis-Arthritis, die auf Biologika oder Systemtherapeutika eingestellt werden. Das Register wird vom Kompetenzzentrum Versorgungsforschung (CVderm) der DDG und des BVDD betrieben. Einrichtung und Betrieb erfolgen in engem Zusammenwirken mit den beteiligten pharmazeutischen Unternehmen, deren produktbezogenen Auflagen zur Pharmakovigilanz berücksichtigt werden.

Die Dokumentation wird in Form einer Patienten-bezogenen Datenbank als „Register“ geführt. Die Analysen erfolgen deskriptiv in Form von sequentiellen Zeitreihenuntersuchungen sowie durch Subgruppenanalysen, aus denen in regelmäßigen Abständen Berichte zur Sicherheit und anderen Outcomes generiert werden.

- Patienten:** In die Dokumentation werden Patienten mit Psoriasis und Psoriasis-Arthritis aufgenommen, die auf ein Biologikum oder ein Systemtherapeutikum ersteingestellt oder umgestellt werden. Die Patienten verbleiben fortan ungeachtet der weiteren Therapie über 5 Jahre in der Dokumentation. Eine Fortführung der Dokumentation über diesen Zeitraum hinaus ist möglich. Angestrebt ist zunächst eine Langzeitdokumentation von n=3.500 Patienten. Die Rekrutierung wird für jedes im Markt befindliche Präparat bzw. Wirkstoff (Ciclosporin A, Fumarsäureester, MTX, Adalimumab, Efalizumab, Etanercept, Infliximab) bis zu einer Fallzahl von n=500 erfolgen.
- Zentren:** Für die prospektive Dokumentation werden assoziierte dermatologische Praxen und Klinikambulanzen gewonnen, die eine hinreichende Expertise im Einsatz von Biologika und Systemtherapeutika aufweisen. Angestrebt ist eine Größenordnung von initial ca. 250 Kooperationspartnern. Die Teilnahme an der Dokumentation wie auch die gesonderten Meldungen von SAEs werden honoriert.
- Erstkontakt:** Die Patienten werden bei Erstkontakt in den assoziierten Praxen oder Kliniken angesprochen. Nach Einverständniserklärung durch den Patienten füllt der behandelnde Arzt einen dreiseitigen Dokumentationsbogen aus und faxt diesen an das Dokumentationszentrum. Der Patient beantwortet einen dreiseitigen Fragebogen zur Lebensqualität, zum Patientennutzen und zur bisherigen Versorgungsqualität und sendet diesen ebenfalls an das Zentrum. Jeder Follow-up-Termin wird bereits in der Arztpraxis gemäß dem Schema der Dokumentation vereinbart.
- Follow-up:** Die Follow-ups werden sowohl in der Arztpraxis wie auch zu Zwischenterminen postalisch bei den Patienten durchgeführt. Termine in der Arztpraxis werden im ersten Jahr vierteljährlich, dann halbjährlich durchgeführt, d.h. zwölfmal in 5 Jahren. Zusätzlich werden relevante Ereignisse (v.a. SAE) möglichst umgehend gemeldet. Die Patienten werden, sofern sie nicht zu geplanten Terminen in die Arztpraxis kommen, zusätzlich vierteljährlich durch postalische Abfrage und ggf. telefonische Nachfrage dokumentiert. Dabei werden die patientenseitigen Nutzen, etwaige Nebenwirkungen sowie der Hautscore als SAPASI und der HAQ als PsA-Score erhoben.
- Für die Ärzte wird eine Aufwandsentschädigung für jeden komplett ausgefüllten und zurückgesendeten Fragebogen gezahlt. Die Patienten erhalten keine feste Entschädigung, ggf. aber eine noch zu bestimmende Gratifikation.
- Fallzahl:** Angestrebt wird eine Fallzahl von n=3.500 Einschlüssen innerhalb von max. 4 Jahren. Nach derzeitiger biometrischer Planung wird es möglich sein, mit diesem Datenpool die o.g. Fragen mit hinreichender Zuverlässigkeit zu klären. Eine präzise biometrische Kalkulation wird vor Beginn des Projektes durchgeführt.
- Instrumente:** Die Erhebungen werden gemäß den internationalen Standards epidemiologischer Studien („Best epidemiological practice“), den Anforderungen der Pharmakovigilanz (Leitlinien der EMA: EMA/115735/04, EMA/H/20665/04, ENTR/CT4, Rev.1, 4/04), den üblichen Outcomes-Parametern der Psoriasis sowie unter Beachtung der AWMF-Leitlinie zur Erfassung der Lebensqualität in der Dermatologie durchgeführt.

Die nicht krankheits-spezifischen Variablen werden in weitgehender Übereinstimmung mit den Tools des Biologika-Registers des DRFZ erhoben, um die Daten bedarfsweise poolen zu können. Die Psoriasis-spezifischen Outcomes werden ferner mit dem britischen Register abgeglichen. Die Parameter zur Erfassung des Schweregrades der PsA sind an die aktuellen Empfehlungen von GRAPPA und der OMERACT-Konferenz 2004 angelehnt. Folgende Outcomes werden initial und im Verlauf erfasst:

Parameter	Arzt	Patient
Klinische Befundangaben * **	Klin. FB	Klin. FB, Pat.
Dermatologischer Schweregrad **	PASI	
Schweregrad Arthritis **	DAS 28, ACR 20	HAQ
	PsARC	
Globaler Schweregrad Haut	PGA _S	PaGA _S
Globaler Schweregrad Arthritis	PGA _A	PaGA _A
Lebensqualität **	-	DLQI
Patientenseitiger Nutzen [#]		PBI
Versorgungsqualität [#]		FVQ-d
Therapiewechsel**	Verlaufsbogen	Verlaufsbogen
Nebenwirkungen/UE/SUE*	UE/SUE	

*Anlehnung an das Biologika-Register „Rabbit“

**Anlehnung an das britische Psoriasis-Register

[#]Spezifische Erhebung im deutschen Projekt

PASI=Psoriasis area and severity index; DAS 28=Disease activity score 28; ACR20= American College of Rheumatology; PsARC=Psoriatic arthritic response criteria; HAQ=Health assessment questionnaire; PGA=physician global assessment; PaGA=patient global assessment;

DLQI=Dermatology Life Quality Index; PBI=Patient benefit index; FVQ-d=Fragebogen zur Versorgungsqualität in der Dermatologie; Dokumentationsbogen (schwere) unerwünschte Ereignisse.

4. Beteiligte:

Das Dokumentationszentrum wird im CVderm (Competenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie) am Universitäts-Klinikum Hamburg eingerichtet. Die Projektleitung obliegt Prof. Dr. Augustin in Zusammenarbeit mit dem wissenschaftlichen Beirat. Als Förderer des CVderm sind die DDG und der BVDD über die Task Force des AK Gesundheitsökonomie und Evidence-Based Medicine assoziiert. Die fachliche Durchführung obliegt den Mitarbeitern von CVderm. Für die Durchführung wird ein wissenschaftlicher Beirat unter Leitung von Prof. Dr. Reich, Hamburg eingerichtet. Die Mitglieder des WB werden von der Fachgesellschaft über die Task Force sowie aus der AG Psoriasis der ADF (AG dermatologische Forschung) gestellt. In einem erweiterten Kreis von Experten werden auch jeweils ein leitender Mitarbeiter des rheumatologischen Registers (RABBIT) sowie des britischen Biologika-Registers zur Psoriasis konsultiert. Die Beiratssitzungen erfolgen i.d.R. zusammen mit Vertretern der kooperierenden Unternehmen. Angestrebt wird in allen Projektphasen eine enge Kooperation mit den Herstellern der Biologika und Systemtherapeutika. Ferner sollen bedarfsweise Vertreter der EMEA und des BfArM, das Robert-Koch-Institut sowie die Patientenorganisationen zur Psoriasis in die Arbeit eingebunden werden.

Für die Richtigkeit

Prof. Dr. M. Augustin

Ergänzende methodische Literatur

Psoriasis-Arthritis, outcomes measures, patient reported outcomes

Augustin M, Amon U, Braathen L, Bullinger M, Gieler U, Klein GF, Schultz-Amling W: Erfassung von Lebensqualität in der Dermatologie (Leitlinie). JDDG 9, 802-806, 2004

Braun J, Wassenberg S: Outcome-Parameter bei Psoriasisarthritis. Z Rheumatol 2006; 65:110-123

Gladman DD, Mease PJ, Krueger G, van der Heijde DM, Antoni C, Helliwell PS, Kavanaugh AF, Nash P, Ritchlin CT, Strand CV, Taylor W. Outcome measures in psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2005 Nov;32(11):2262-9

Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. Ann Rheum Dis. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii49-54. Review.

Taylor WJ. Preliminary identification of core domains for outcome studies in psoriatic arthritis using Delphi methods. Ann Rheum Dis. 2005; 64 Suppl 2:ii110-2

Register, Pharmakovigilanz

EMA: Note for guidance on clinical safety data management. Version 2006

FDA: Guidance for Industry - Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration, February 2006

MedRA: ICH-Endorsed Guide for MedDRA Users: Application to Adverse Drug Reactions / Adverse Events & Medical and Social History & Indications, MedRA 2003

Pigeot I, Ahrens W, Bödeker W: Datenbanken für Monitoring-Systeme in der Arzneimittelsicherheit. Ein Kurzbeitrag. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2004; 47:513-517

Zink A, Listing J, Klindworth C: The national database of the German Collaborative Arthritis Centres: I. Structure, aims, and patients. Ann Rheum Dis 2001; 60:199-206