

Studienprotokoll

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

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

**Amendment Nr. 1**

Vorgelegt von:

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

CVderm - Kompetenzzentrum  
Versorgungsforschung in der Dermatologie

unter Mitarbeit von:

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

**Assoziierte Organisationen:**

Deutsche Dermatologische Gesellschaft

Berufsverbände der Deutschen Dermatologen

jeweils vertreten in PsoBest durch die Delegierten im wissenschaftlichen Beirat

Stand: 02.02.2015

## **Amendment Nr. 1**

Das Projekt „PsoBest – Nutzen und Sicherheit der systemischen Psoriasis­therapie im Langzeitverlauf“ wird um 5 Jahre Beobachtungszeit verlängert, die Begrenzung der Startkohorten auf 500 Patienten wird aufgehoben, ein qualitätssicherndes Monitoring eingeführt und die Erhebung um spezifische Befragungsinhalte erweitert.

Es wurde zudem ein Satz ins Protokoll eingefügt, der klarstellt, dass sämtliche zugelassenen systemischen Antipsoriasis­mittel im Register beobachtet werden, die in der Versorgung in Deutschland eingesetzt werden (konventionelle Systemtherapeutika, Biologika und in Kürze auch die sogenannten „Biosimilars“ und „small molecules“).

Begründung: Das Deutsche Psoriasis-Register PsoBest hat sich in den vergangenen 5 Jahren in der Dermatologie gut etabliert, mittlerweile sind ca. 3.500 Patienten registriert und nehmen aktiv teil. Dennoch sind - wie regelhaft aus Registern berichtet wird – die Einschlusszahlen in den ersten 5 Jahren unter den geplanten Fallzahlen pro Beobachtungstherapie geblieben. Dies führt bei Fragestellungen der Medikamentensicherheit, insbesondere bei der Überwachung sehr seltener Ereignisse zu einer bedeutsamen Abnahme der statistischen Power und damit zu erheblichen Einschränkungen im Wissensfortschritt. Gerade im Indikationsbereich der Psoriasis werden solche seltenen Ereignisse, z.B. progressive multifokale Leukoenzephalopathie immer wieder sporadisch berichtet und haben z.B. im Falle von Efalizumab zur Marktrücknahme in Europa geführt. Ein Erreichen der geplanten Fallzahlen bzw. eine Ausweitung der Inklusionsraten hat also hohen wissenschaftlichen Wert. Darüber hinaus liegt in PsoBest ein wesentlicher Schwerpunkt auf der Überwachung maligner Erkrankungen infolge der systemischen Psoriasis­therapie und solche Neuerkrankungen können aufgrund potentiell langer Latenzzeiten zwischen Exposition und Manifestation erst nach längerer Beobachtungszeit mit hoher statistischer Genauigkeit erfasst werden. Gerade um hier einen ausreichenden Zeitraum zur Beobachtung zu gewährleisten, hat der wissenschaftliche Beirat des PsoBest entschieden, die Beobachtungszeit auf 10 Jahre auszudehnen und die Begrenzung der Startkohorten auf 500 Patienten aufzuheben. Letzteres auch, um die tatsächlichen Verschreibungsraten in der Versorgungsroutine zu reflektieren und somit weiterhin Repräsentativität zu wahren.

Gleichzeitig haben wir die Fragebögen für die Ärzte in Ihrer Verständlichkeit an spezifischen Stellen optimiert und um jeweils eine weitere Seite zum Schweregrad der Psoriasis und zur Depressivität erweitert. Den Patientenfragebogen der ersten Visite haben wir um Fragebogenseiten erweitert, die in den ersten 5 Jahren nur im Verlauf gestellt wurden.

Begründung: Die zusätzlichen Seiten im Arztfragebogen dienen der Harmonisierung der Erhebungen in PsoBest und dem internationalen Psoriasisregister PSOLAR, bieten aber über die Erfassung der sog. „historical peak activity“ gleichzeitig auch den Vorteil, spätere Ergebnisse für Unterschiede im Schweregrad adjustieren zu können. Mit der rezent intensiven Komorbiditätsforschung bei Psoriasis auch an unserem Institut hat sich gezeigt, dass Depressivität eine zentrale Stellung bei Psoriasis einnimmt. Auch hier ist es wissenschaftlich und methodisch daher äußerst wertvoll, Daten zur Depressivität im Verlauf zu erhalten und diese im Kontext der Behandlungsverlaufsdaten zu analysieren und zu bewerten.

## 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 ist durch die Einführung der Biologika (biologicals, biologics) im Jahre 2004 fundamental erweitert worden. Bei Studienplanung waren dies 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). Mittlerweile wurde das Behandlungsspektrum bei Psoriasis bzw. Psoriasis Arthritis um Stelara® (Ustekinumab), Simponi® (Golimumab) und Cimzia® (Certolizumab) erweitert. In den kommenden Jahren wird die Zulassung einer Vielzahl neuer Antipsoriatika in der Versorgung erwartet, darunter neue Biologika-Wirkstoffe, „Biosimilars“ und sogenannte „small molecules“).

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) Die optimalen Erhaltungsdosierungen
- e) Sicherheit und Nebenwirkungsprofile unter Alltagsbedingungen
- f) Zuverlässige Prädiktoren für das Ansprechen („responder“)
- g) Die Nutzen und Wirksamkeiten etwaiger Kombinationstherapien oder alternierender Anwendungen von zugelassenen systemischen Antipsoriatika

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

1. Die Versorgungsqualität chronisch Hautkranker mit Systemtherapeutika inkl. Biologika/Biosimilars/small molecules ist in Deutschland insbesondere bei der Psoriasis noch unzureichend. Eine zweckmäßige, adäquate Versorgung ist auch zukünftig durch die pauschalieren, 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/Biosimilars/small molecules 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. In dem Register werden sämtliche in Deutschland zugelassenen systemischen Antipsoriatika beobachtet, die in der Versorgung eingesetzt werden (konventionelle Systemtherapeutika, Biologika, „Biosimilars“ und „small molecules“).

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 Psoriasis-Therapie 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 EMA (vgl. Regulation (EC) No 726/2004 and Directive 2001/83/EC2)
- ggf. weitere an die Herstellerfirmen gerichtete Anforderungen zur Dokumentation der Produkthanwendung

## 2. Ziele:

Die Langzeitdokumentation der systemischen Psoriasis-Therapie in Deutschland erlaubt die Klärung der folgenden Fragen:

1. Wie ist die Wirksamkeit der Psoriasis-Therapie mit Biologika/Biosimilars/small molecules und mit Systemtherapeutika unter Alltagsbedingungen („effectiveness“)?
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/Biosimilars/small molecules und Systemtherapeutika im Langzeitverlauf?
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/Biosimilars/small molecules und Systemtherapien?

### 3. Methoden:

Eingerichtet wird ein Dokumentationszentrum für Patienten mit Psoriasis und Psoriasis-Arthritis, die auf systemische Antipsoriatika eingestellt werden. Das Dokumentationszentrum 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 generiert werden.

Parallel zur Erfassung der Ersteinstellungen auf Biologika/Biosimilars/small molecules werden auch die primären Einstellungen auf konventionelle Systemtherapeutika erfasst.

**Patienten:** In die Dokumentation werden Patienten mit Psoriasis und Psoriasis-Arthritis aufgenommen, die auf ein Biologikum/Biosimilar/small molecule oder ein Systemtherapeutikum ersteingestellt oder umgestellt werden. Die Patienten verbleiben fortan ungeachtet der weiteren Therapie über 10 Jahre in der Dokumentation. Eine Fortführung der Dokumentation über diesen Zeitraum hinaus ist möglich.

Angestrebt war zunächst eine Langzeitdokumentation von n=2.000 Patienten. Die Rekrutierung sollte für jedes im Markt befindliche Präparat bis zu einer zuvor festgelegten Fallzahl erfolgen. Die Restriktionen bezüglich der Fallzahlen wurden mit Amendment Nr. 1 aufgehoben.

**Zentren:** Für die prospektive Dokumentation werden assoziierte dermatologische Praxen und Klinikambulanzen gewonnen, die eine hinreichende Expertise im Einsatz von Biologika und Systemtherapeutika aufweisen. Angestrebt war eine Größenordnung von 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 mehrseitigen Dokumentationsbogen aus und faxt diesen an das Dokumentationszentrum. Der Patient beantwortet einen mehrseitigen 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. 22-mal in 10 Jahren. Zusätzlich werden relevante Ereignisse (v.a. SAE) möglichst umgehend gemeldet.

Die Patienten werden, sofern sie nicht zu geplanten Terminen in die Arztpraxis kommen, vierteljährlich durch postalische Abfrage und ggf.

telefonische Nachfrage weiterdokumentiert. Dabei werden patientenseitige Nutzen und weitere patientenberichtete Endpunkte und Antworten etwaige Nebenwirkungen sowie der Hautscore als SAPASI erhoben.

Für die Ärzte wird eine Aufwandsentschädigung für jeden komplett ausgefüllten und zurückgesendeten Fragebogen gezahlt. Die Patienten erhalten keine Gratifikation.

Fallzahl: Angestrebt wurde eine Fallzahl von n=2.000 Einschlüssen innerhalb von 3 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. Die Restriktionen bezüglich der Fallzahlen wurden mit Amendment Nr. 1 aufgehoben.

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, des Netzwerks Europäischer Psoriasisregister ([www.psonet.eu](http://www.psonet.eu)) und weiterer internationaler Psoriasisregister (z.B. Psolar) erhoben, um die Daten bedarfsweise poolen zu können. Die Psoriasis-spezifischen Outcomes sind ferner mit dem britischen Register abgeglichen.

Folgende Outcomes werden initial und im Verlauf erfasst:

Parameter	Arzt	Patient
Klinische Befundangaben * **	Klin. FB	Klin. FB, Pat.
Dermatologischer Schweregrad **	PASI PGA	SAPASI PaGA
Lebensqualität **	-	DLQI, EQ5-D, Depressivität
Patientenseitiger Nutzen#		PBI
Ressourcenverbrauch#	EKK	EKK
Versorgungsqualität#		FVQ-d
Therapiewechsel**	Verlaufsbogen	Verlaufsbogen
Nebenwirkungen/AE/SAE*	FB UAW	FB UAW-Pat.

\*Anlehnung an das Biologika-Register „Rabbit“

\*\*Anlehnung an das britische Psoriasis-Register

#Spezifische Erhebung im deutschen Projekt

PASI=Psoriasis area and severity index; SAPASI=self-assessed PASI; PGA=physician global assessment; PaGA=patient global assessment; DLQI=Dermatology Life Quality Index; FBZ-d=Fragebogen zu Behandlungszielen und -nutzen; EKK=Erfassungsbogen krankheitsbedingter Kosten; PBI: Patient Benefit Index; FVQ-d=Fragebogen zur Versorgungsqualität in der Dermatologie; FB UAW=Fragebogen unerwünschte Arzneimittelwirkungen; wie in „Rabbit“

Monitoring: Mit Amendment Nr. 1 wird ein qualitätssicherndes Monitoring der Patientendaten in den bundesweit verteilten Studienzentren des Registers eingeführt. Das Monitoring zur Qualitätssicherung der Erhebungen in den beteiligten Klinikabteilungen und Praxen wird vom CVderm nach a priori

entwickeltem Monitoring Plan durchgeführt. Der Monitoringplan ist Anhang des Amendment Nr. 1 des Studienprotokolls.

#### 4. Beteiligte:

Das Dokumentationszentrum wird im CVderm (Competenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie) am UKE Hamburg eingerichtet. Die Projektleitung obliegt Prof. Dr. Augustin in Zusammenarbeit mit einem 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 des CVderm sowie den biometrischen Experten der SCIderm GmbH, Hamburg.

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 den Beirat wird auch jeweils ein leitender Experte des rheumatologischen Registers (rabbit) sowie des britischen Biologika-Registers zur Psoriasis aufgenommen.~~ Die Beiratssitzungen erfolgen zusammen mit Vertretern der kooperierenden Unternehmen.

Angestrebt wird in allen Projektphasen eine enge Kooperation mit den Herstellern der Biologika/Biosimilars/small molecules und konventionellen Systemtherapeutika. Ferner sollen bedarfsweise Vertreter der EMEA und des BfArM, das Robert-Koch-Institut sowie die Patientenorganisationen zur Psoriasis in die Arbeit eingebunden werden.

#### 5. Zeitplan:

2-9/2006      Methodische Vorarbeiten  
Regelung der Finanzierung  
Kontaktierung der beteiligten Zentren  
Konstituierung des Wissenschaftlichen Beirates

Patienteneinschlüsse:

10/2006	„First patient in“	
12/2006	Angestrebte Patientenzahl:	100
12/2007	Angestrebte Patientenzahl:	1.100
01/2012	Angestrebte Patientenzahl:	3.500
6/2014	“Last patient in”	
01/2018	“First patient out”	
04/2024	“Last patient out”	

Einschlüsse der beteiligten Zentren (dermatologische Praxen und Kliniken):

10/2006	Angestrebte Zentren:	50
12/2006	Angestrebte Zentren:	100
12/2007	Angestrebte Zentren:	200
12/2008	Angestrebte Zentren:	250

Die Restriktionen bezüglich der Fallzahlen werden mit Amendment Nr. 1 aufgehoben.

#### Auswertungen:

Vorgesehen sind laufende Auswertungen aus den Datenbanken in halbjährlichen Abständen ab 6/2007. In halbjährlichen Abständen werden zudem „safety reports“ erstellt, bei kritischen Ereignissen sofort.

**6. Finanzierung:** Das Dokumentationszentrum wird durch Drittmittelinwerbung finanziert.

Da auf absehbare Zeit nicht mit einer Finanzierung durch öffentliche Drittmittelgeber zu rechnen ist, **wurden und werden** die erforderlichen Mittel primär von den beteiligten pharmazeutischen Unternehmen aufgebracht. **Erbracht und vorgesehen waren und sind** auch Eigenleistungen des CVderm.

Finanzierung und Leistungen **sind und werden** durch bilaterale Verträge zwischen dem CVderm und den beteiligten Unternehmen geregelt.

## **7. Datenschutz:**

Datenfluss:

In der Registerstudie werden Daten über den Krankheitsverlauf und aufgetretene Nebenwirkungen gesammelt und zentral ausgewertet. Zu diesem Zweck bittet der Arzt seine Patienten, einen mehrseitigen Fragebogen auszufüllen. Von dem behandelnden Arzt erhält das Studienzentrum weitere wichtige Daten zur Behandlung des Patienten.

Die Teilnahme bedeutet für den Patienten, dass er zum Ersttermin sowie nachfolgend in dreimonatlichen Abständen den Fragebogen zu ihrem aktuellen Erkrankungsstand, dem Befinden und zu eventuellen Nebenwirkungen der Medikamente ausfüllen. Den Fragebogen erhält der Patient zunächst bei dem Hautarzt, später auch per Post zugesendet.

Die Studiendauer **wurde** auf fünf Jahre festgelegt **und mit Amendment Nr. 1 auf 10 Jahre verlängert**. Um auch im Falle eines Arztwechsels den Kontakt zu dem Patienten zu behalten, erfragt der Datenschutzkoordinator der Studienzentrale CVderm den Namen, die Adresse und die Telefonnummer des Patienten. Die Angaben auf dem Fragebogen und die Arztangaben werden zu keinem Zeitpunkt mit dem Namen oder der Adresse des Patienten in Verbindung gebracht, sondern nur unter Pseudonymisierung mit einem numerischen Code geführt.

Umgang mit den Daten:

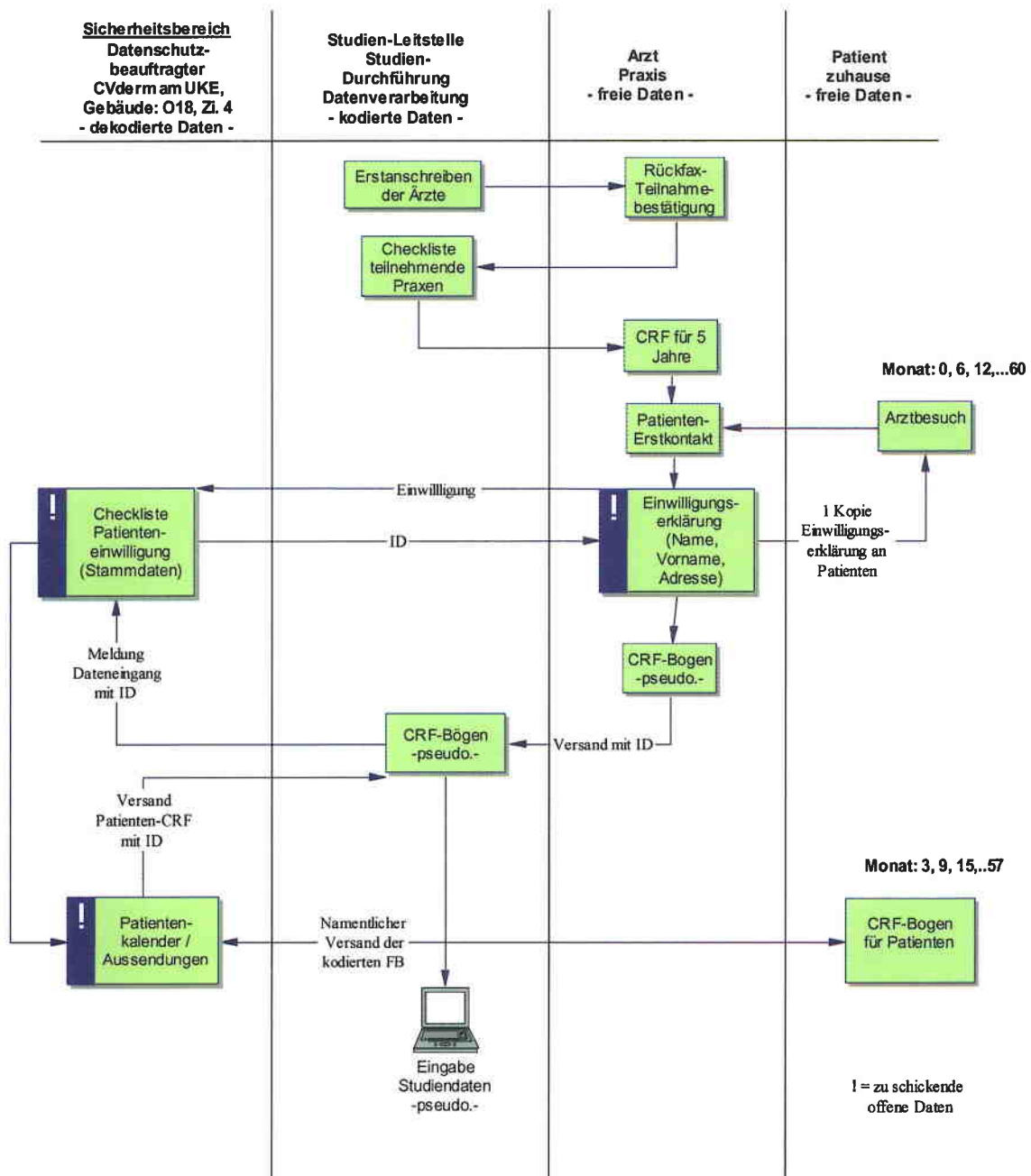
Die im Rahmen der Studie erhobenen persönlichen Daten unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzgesetzlichen Bestimmungen. Die Patientenangaben werden von dem behandelnden Arzt an den Datenschutzkoordinator des CVderm im Universitätsklinikum Hamburg weitergeleitet. Hier werden sie pseudonymisiert, d.h. mit einem Zahlencode verschlüsselt, und ausschließlich in pseudonymisierter Form ausgewertet. Gleiches gilt für die Veröffentlichung der Studienergebnisse. Nur der behandelnde Arzt sowie der Datenschutzkoordinator von CVderm könnten also die Angaben den Patienten zuordnen. Bei der späteren Datennutzung und -veröffentlichung sind Rückschlüsse auf die Patienten nicht möglich. Der Patient hat das Recht, über die von ihm stammenden personenbezogenen Daten Auskunft zu erhalten. Die Speicherung der Daten erfolgt für die Dauer **der Studie, maximal für weitere 2 Jahre nach Abschluss der Studie**.

**Die Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurden den Anforderungen mit Amendment Nr. 1 angepasst.**

Die nachfolgende Graphik verdeutlicht den Umgang mit den personenbezogenen Daten.



## Graphik: Datenschutz und Datensicherheit im Projekt PsoBest



Hamburg, den 02.02.2015

Für die Richtigkeit

Prof. Dr. M. Augustin