

[www.pei.de](http://www.pei.de)

# Register: die Rolle in der Zulassung und danach

Jan Müller-Berghaus  
Kooptiertes CHMP Mitglied, CAT Mitglied

1.2.2018



## Disclaimer

The views expressed in this presentation are my personal views and may not be understood or quoted as being made on behalf of or reflecting the position of the European Medicines Agency or one of its committees or working parties.



# Übersicht

- Hintergrund
- Retrospektive Analyse von
  - beauftragten Registern 2005 – 2013 (J. Bouvy)
  - allen Registern in der Zulassung 2005 – 2010 (C. Jonker)
- EMA Initiative zu Patientenregistern
  - Beispiele von Krankheitsregistern im regulatorischen Umfeld
  - Beobachtungen & Empfehlungen des EMA Workshop zu Patientenregistern 2016
- Zusammenfassung

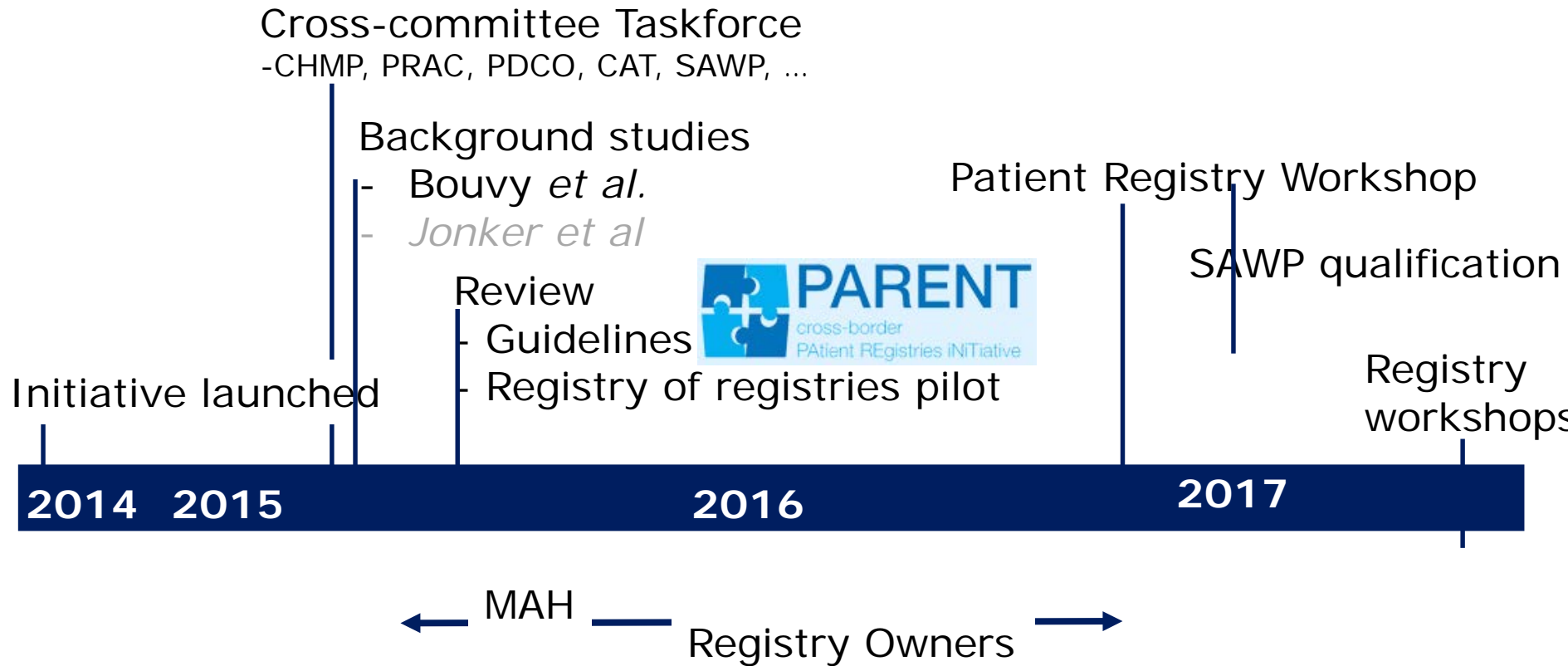


## Warum gibt es regulatorische Aktivitäten?

- Fehlende Koordination zwischen existierenden Registern in den Mitgliedsstaaten
- Keine harmonisierten Protokolle, Methoden, Datenstrukturen
- Wenig Datenaustausch und Transparenz
- Schwierige Erhaltung/Finanzierung (“Sustainability”)
  
- Etablierung einer “cross-committee task force” mit folgenden Zielen
  - Identifizierung von beauftragten Registern für Produkte, die im zentralisierten Verfahren zugelassenen wurden
  - Lernen von PARENT Joint Action
  - Pilot-Projekt zu “Patient Registry Strategy”



# Patient Register Initiative



# Retrospective analysis of imposed registries pre- authorisation, 2005 – 2013

*Bouvy et al. PDS 2017*

- Ziel
  - Wie oft und für welche Produkte wurden Register im Rahmen der zentralisierten Zulassung verlangt, Zeitraum 2005-2013
  - Erfahrungen und Ergebnisse
  
- Methoden
  - 335 Produkte zugelassen zwischen 1/1/2005 und 31/12/2013
  - Register beauftragt (Annex II, EPAR)
  - Welche Daten sollten erhoben werden
    - Primäre und sekundäre Ziele
    - *HTA-relevante Daten (QoL, resource use)*
    - Nachverfolgung von Bewertungsberichten, Studienberichten, PSURs
    - Patienteneinschluß, Amendments, Beendigung



# Vorläufige Ergebnisse

- 31 Register
  - 20 (67%) seltene Erkrankung
  - 2 (6%) Zulassung mit Auflagen
  - 14 (47%) Zulassung unter “außergewöhnlichen Umständen”
- Primäre Fragestellung
  - 22 (71%) Sicherheit
  - 3 (10%) Wirksamkeit
  - 3 (10%) Sicherheit in der Schwangerschaft
  - 3 (10%) andere
- Register Charakteristika
  - 11 (35%) Krankheitsregister
  - 20 (65%) Produktregister
  - 24 (77%) Neue Register
  - 6 (10%) Existierende Register
  - 1 (3%) beides

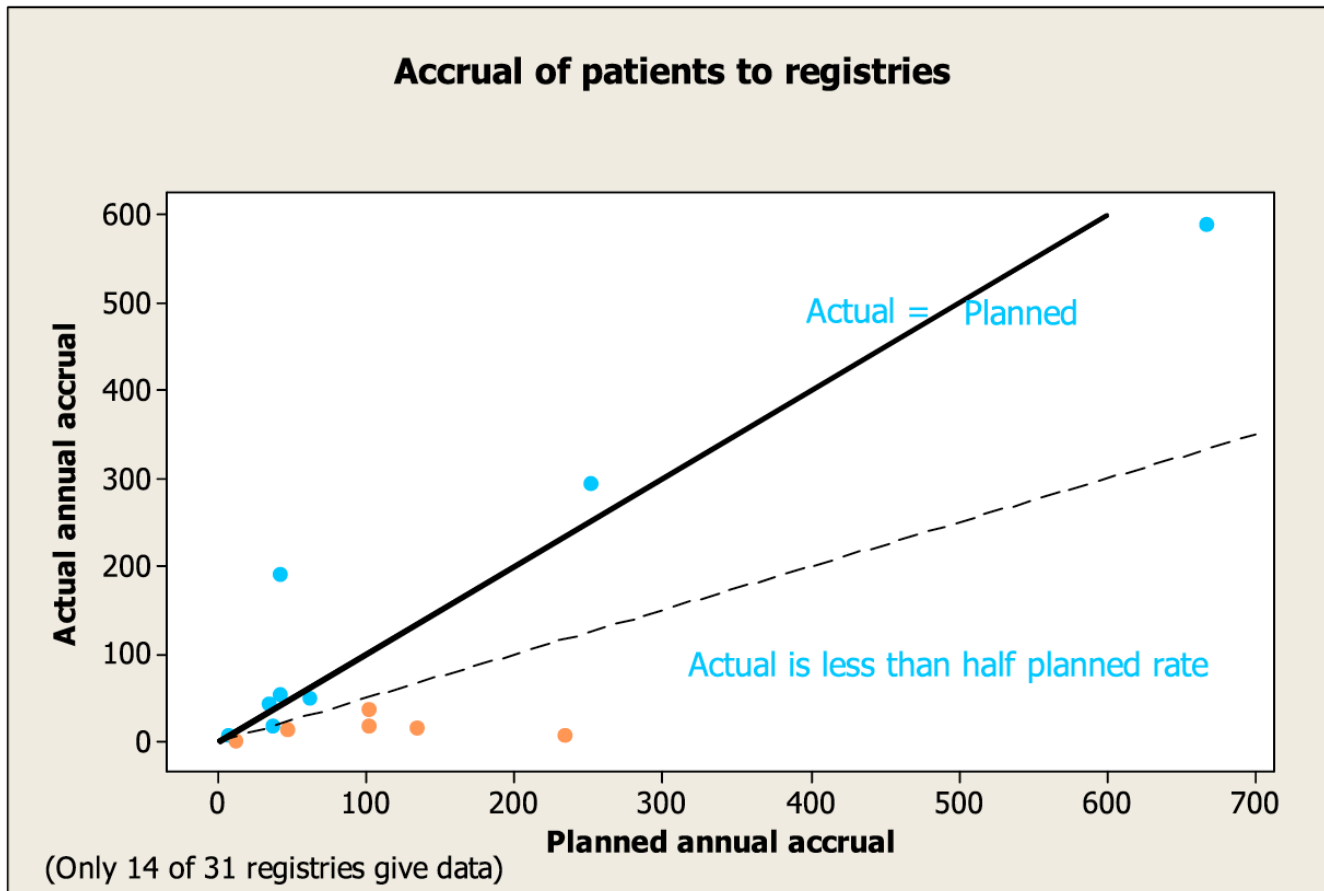


## Vorläufige Ergebnisse

<b>Berichtete Probleme</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Keine Probleme berichtet	9	38%
Verzögerter Beginn	9	38%
Einschluß weniger neuer Patienten	13	54%
Protokollergänzungen wegen Fehlern/Problemen	9	38%
Niedrige Datenqualität, fehlende Daten	3	13%
Produkt wird nicht verwendet, wenige Patienten	3	13%



# Rekrutierung



# Zusammenfassung

- Mehrheit der beauftragten Register sind für Arzneimittel für seltene Leiden und/oder für Produkte die unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen wurden
- Mehrzahl der Register zur Sammlung von Daten zur Sicherheit
- Existierende Krankheitsregister werden möglicherweise zu wenig verwendet
- Möglichkeiten zur Verbesserung
  - Verbesserung der Rekrutierung
    - ❖ Administrative Hürde für Ärzte, Patientenaufklärung, konkurrierende Register, Produkt zu wenig verwendet
  - Verbesserung der Datenqualität in einigen Registern
    - ❖ Compliance, Last für Ärzte, Studiendesign
  - Repräsentativität der Registerpopulationen



# When are registries included in the dossier of new medicines?

*Jonker C van, den Berg M, Hoes A, Mol P*

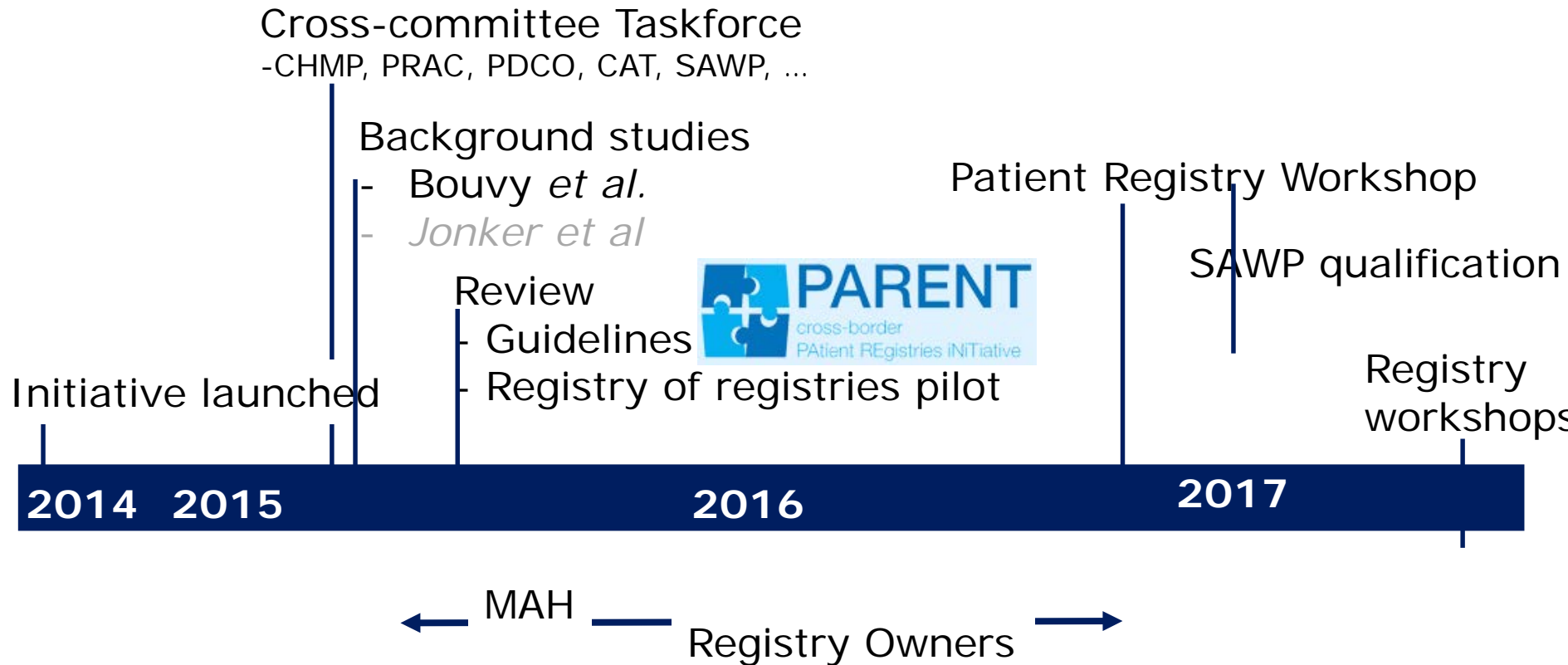
- Ziel
  - Wie oft und mit welchem Ziel und für welche Arzneimittel sind Register Teil des Dossiers zum Zeitpunkt der Zulassung
- Methoden
  - Zentralisierte Zulassungen zwischen 1.1.2007 und 1.1.2011
  - Alle Register, die im Dossier vorgeschlagen wurden (incl. Annex II, RMP, EPAR)
  - Daten, die gesammelt werden
    - Primäre Fragestellung
    - Charakteristika des Antrags
      - Arzneimittel: Klasse, Typ, Innovation (*Motola BJCP 2004*)
      - Größe der Sicherheitspopulation
      - Prozedurale Charakteristika: Orphan drug, unter Auflagen, unter außergewöhnlichen Umständen

# Ergebnisse

- 40 (34%) der 116 neuen Arzneimittel mit einem oder mehreren Registern
  - 70 Register insgesamt
    - 38 (54%) Sicherheit,
    - 5 (7%) Sicherheit/ Wirksamkeit
    - 26 (37%) Schwangerschaft
  
- In multivariater Analyse waren Arzneimittel für seltene Leiden und innovative Arzneimittel häufiger mit der Verwendung/Beauftragung Registern assoziiert
  
- Rekrutierung nicht zufriedenstellend, anscheinend besser für beauftragte Register

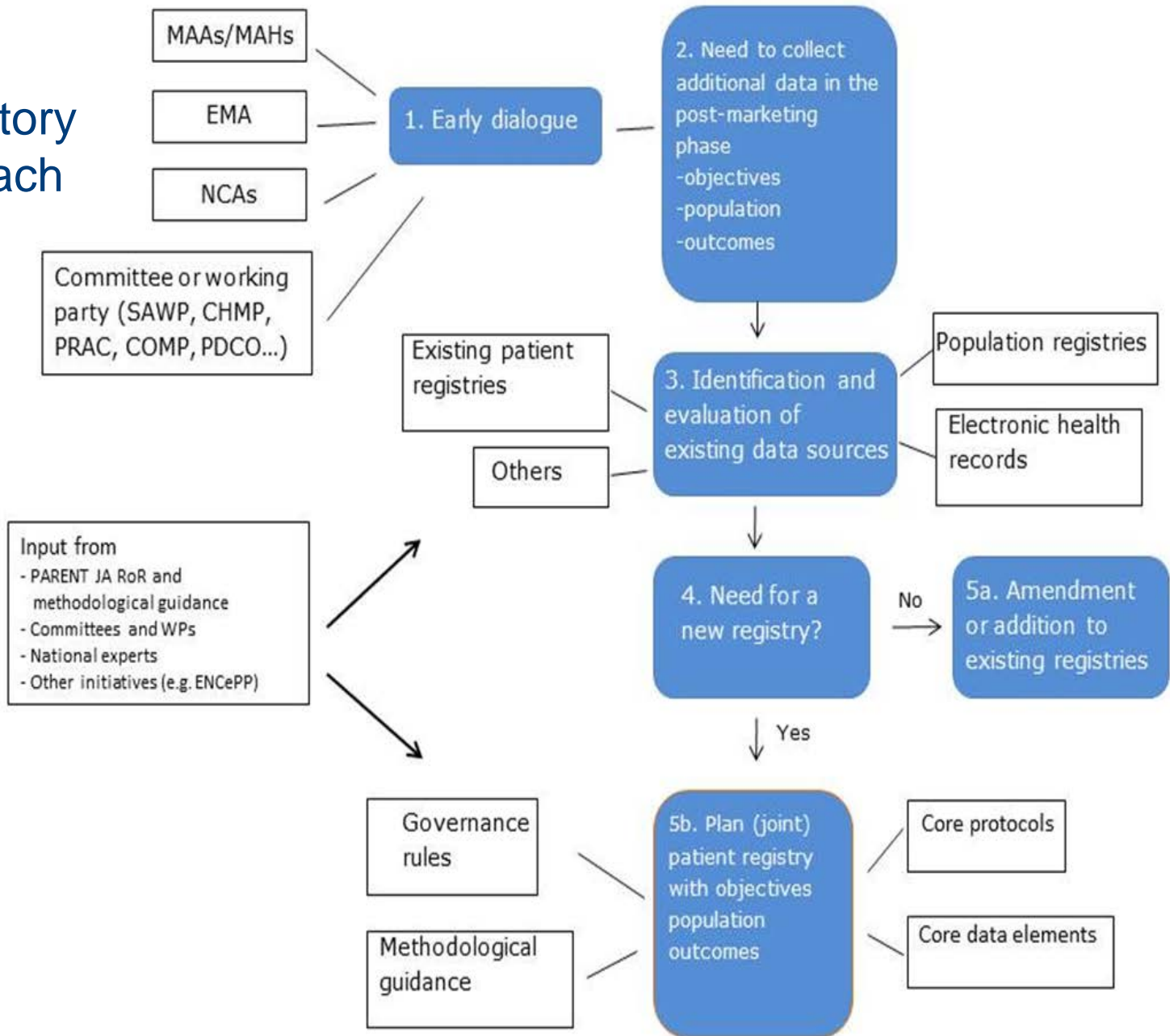


# Patient Register Initiative



[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000658.jsp&mid=WVC0b01ac0580961211](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000658.jsp&mid=WVC0b01ac0580961211)

# Regulatory Approach





# Beispiel für die Verwendung von Krankheitsregistern im regulatorischen Zusammenhang

## Product X

- Gentherapie – Behandlung eines seltenes Leidens
- Zusätzlich Daten nach Zulassung werden vermutlich erforderlich
- Mehrere existierende Register könnten verwendet werden um die regulatorischen Anforderungen zu erfüllen
- Qualität und Angemessenheit der existierenden Register müssen evaluiert werden
- Möglichkeit zur Sammlung von Daten für den HTA Prozess wird exploriert



## Product Y

- Produkt wird für eine seltene Krebsform entwickelt und ist derzeit in der Phase I
- Produkt hat einen innovativen Wirkungsmechanismus und zwei sicherheitsrelevante Vorkommnisse wurden beobachtet
- Phase II Studie wird als einarmige Studie geplant
- Registerdaten könnten erforderlich sein:
  - Als Quelle von Vergleichsdaten für die Phase II
  - Zur prospektiven Sammlung von Daten nach Zulassung, auch für HTA.
- Kein existierendes Krankheitsregister



## Evaluierung des Risikos für eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

### Fragen zur klinischen Praxis:

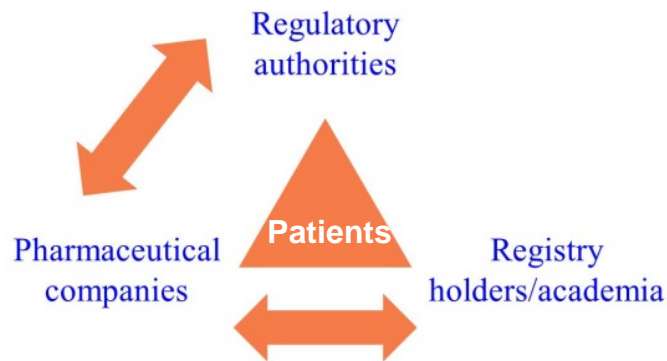
- Verwendung der MRT zur Identifizierung einer asymptomatischen PML
- Verwendung des anti-JCV Antikörper Index als Marker für PML Risiko
- Patienten Überwachung nach Beendigung der Therapie

Register mit >1000 MS Patienten in den Mitgliedsstaaten

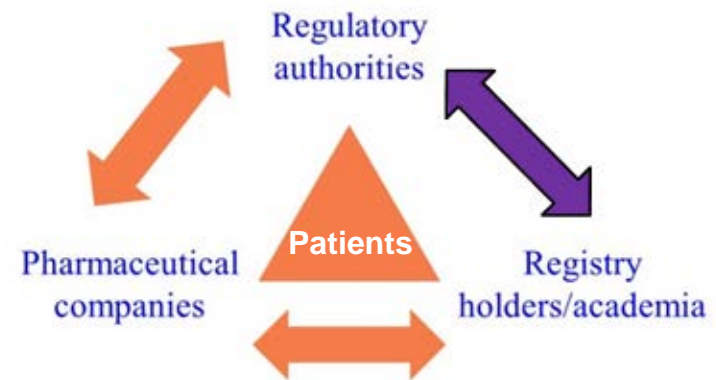
Fragen an die Koordinatoren der Register bezüglich Verfügbarkeit von Daten und Informationen um o.g. Fragen zu beantworten

# Bessere Kooperation ist notwendig

## Present... 'the broken triangle'



## Future... MORE COOPERATION





## Empfehlungen Patient Registry Workshop

- Mechanismen sollten exploriert werden wie Regulatoren und Antragsteller systematisch die Notwendigkeit für Register evaluieren und mit den Registerbetreibern interagieren können
- Informationen zu Patientenregistern in spezifischen Krankheiten sollten geteilt werden – ‘Registry of Registries’ [PARENT JA & ENCEPP]
- Prinzipien und Standards für die Interaktion der beteiligten Interessensgruppen; EMA guideline!?
- Datenelemente und Qualitätsstandards müssen akzeptabel für die regulatorische Entscheidungsfindung sein
- Methodologische und technische Unterstützung und Anleitung für Registerbetreiber
- Patient-reported outcomes in Registern!?
- Maßnahmen zur Verbesserung der Nachhaltigkeit von Registern



# Workshops zu zystischer Fibrose und multipler Sklerose

## Objectives:

- Diskussion zu Empfehlungen für Datenelemente, Protokolle, Aufklärung, Einverständniserklärung, Lenkung/Steuerung, Zusammenarbeit von Registern
- Erstellung eines Arbeitsplans zu weiteren Entwicklung von Leitlinien für Registerhalter und Entwickler/pharmazeutische Unternehmer

## Teilnehmer:

- Zulassung (Komitees, EMA)
- Externe Experten
- Registerhalter
- Pharmazeutische Unternehmer
- HTA
- Kostenerstatter
- Patienten und Ärzte

## Zusammenfassung

- In der gegenwärtigen Praxis werden Register meist für das Monitoring der Sicherheit von Orphan drugs oder von Arzneimitteln, die unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen wurden, verwendet
- Register werden eher für innovative Produkte verwendet
- Existierende Register werden möglicherweise nicht ausreichend verwendet
- Die “EMA initiative on patient registries” zielt darauf ab durch gute Daten aus existierenden Registern die Nutzen-Risiko Abwägung zu unterstützen
- Patienten-Register Aktivitäten
  - Qualifizierung von Registern -> wissenschaftliche Beratung
  - Spezifische Arbeitsgruppen – Krankheitsbereiche
  - *Leitlinien*

- Danksagung: Dr. Peter Mol (CBG-MEB), Dr. Kieran Breen (CAT) für Überlassung von Folien
- Kontakt: [mueja@pei.de](mailto:mueja@pei.de)

