

# Register: Bedeutung für Forschung und Patientenversorgung

## Register: Eine Einführung

Siegfried Throm

vfa-Geschäftsführer Forschung, Entwicklung, Innovation

1. Februar 2018

# Was können Register leisten? (I)

## 1. Epidemiologische Fragen beantworten

Ermittlung der Prävalenz	wie viele Patienten mit Morbus Fabry gibt es?
Ermittlung der Inzidenz	Diagnose Diabetes Typ 2 – wie oft jährlich?
Verlauf von Erkrankungen	ab wann Nervenschäden bei Diabetikern?
Risikofaktoren	Framingham-Langzeitstudie: Rolle von Bluthochdruck, Cholesterol bei Herz-Kreislauf-Krankheiten
regionale Unterschiede	z.B. besonders viele Diabetiker in Sachsen

Daten nützlich für: Patienten, G-BA, IQWiG, BfArM, BMG, PEI, med. Fachgesellschaften, RKI, Krankenkassen, Ärzte, Forschungsinstitute, Pharmafirmen und Politik

**z.B. für gezielte Präventionsmaßnahmen oder Entscheidungen über neue Arzneimittelprojekte**

# Was können Register leisten? (II)

## 2. zur Qualitätssicherung beitragen

- Untersuchung der Versorgungspraxis
- Auffinden von Schwachstellen

## 3. zur Versorgungsforschung beitragen

- Nutzen neuer Methoden, richtige Anwendung von bekannten Präparaten, ökonomische Vor- und Nachteile bei Behandlungen, Feststellung von Unterschieden in der Versorgung

**Sinnvoll für Optimierung von Behandlungsabläufen und Verbesserung der Versorgung**

# Auflagen bei EU-Zulassung (Auswahl)

Simponi (Golimumab)	Registry and Epidemiology studies • <b>RABBIT</b> • Swedish Database Initiative
Orencia (Abatacept):	Registry studies in the RMP: • NDB • ARTIS • BSRBR • <b>RABBIT</b> • DREAM
REMICADE (Infliximab)	PSOLAR • ARTIS • BIOBADASER • BSRBR • <b>RABBIT</b> • BADBIR • Pediatric IBD registry • ENCORE • OPUS P04808 • PsoBest
Enbrel (Etanercept)	PhV studies in the RMP: • BSRBR • <b>RABBIT</b> • ARTIS • PMSS (Japan) • RADIUS I/II • BSPAR • <b>German JIA Registry</b> • LTE 20040210 • BADBIR • LTE 20050111 • POSA • OTIS
CIMCIA (Certolizumab)	Active surveillance through <b>registry</b> activities
RoActemra (Tocilizumab)	registry studies: US claims database: EU registries (BSRBR, ARTIS, <b>RABBIT</b> ); US registry (NDB)

# Deutsches Hepatitis C-Register

**Ziel:** Klärung der Frage, ob unter Alltagsbedingungen Behandlungsergebnisse wie in klinischen Studien erzielt werden können

- seit Oktober 2014; Leberstiftungs-GmbH mit Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen
- 08. Dezember 2015: **mehr als 9.000 Patienten** – eines der weltweit größten Register // **hohe Wirksamkeit der neuen direkt antiviralen Medikamente** im „Real World-Setting“ **bestätigt** (7.422 Patienten aus 233 Praxen/Kliniken // Genotypen I-IV, besondere Patientengruppen (über 70 Jahre, fortgeschrittene Leberzirrhose) und Therapiedauern (8 statt 12 Wochen) berücksichtigt)
- 24. Juli 2017: sehr guter und erfolgreicher Einsatz der Medikamente gegen chronische Hepatitis C in Deutschland belegt // **fast alle behandelten Patienten geheilt (etwa 97% Prozent)** // hohe Rate an verkürzten Therapien

# Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen - Register

## 3.4 Handlungsfeld Register

Register können die Pathogenese-, Therapie- und Versorgungsforschung unterstützen, eine Hilfestellung bei der Rekrutierung von Studienteilnehmern leisten und die krankheitsübergreifende Analyse von Forschungs- und Versorgungsdaten erleichtern.

### Maßnahmenvorschlag 27:

Implementierung eines **Web-Portals von Registern** zu Seltenen Erkrankungen in Deutschland.

### Maßnahmenvorschlag 28:

Etablieren einer **Steuerungsgruppe „Register für Seltene Erkrankungen“** (z.B. Betreiber von Registern, Experten), bspw. in Zusammenarbeit mit der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V. (TMF) oder der NAMSE-Geschäftsstelle

# Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen - Register

**Maßnahmenvorschlag 29:** Entwicklung eines **Modellregisters für „Krankheitsspezifische Register für Seltene Erkrankungen“** anhand der im Konzeptpapier der Schnittstellengruppe erarbeiteten Vorgaben. Dieses Modellregister, oder einzelne seiner Softwaremodule, soll auch für bereits laufende Register verwendbar sein. Eine Vereinheitlichung des vorhandenen Registerportfolios ist anzustreben.

**Maßnahmenvorschlag 30:** Workshop zur Sammlung und Klärung offener Fragen hinsichtlich eines **Registers für unklare Diagnosen**.

**Maßnahmenvorschlag 31:** In Abhängigkeit der Ergebnisse des unter Vorschlag 30 beschriebenen Workshops kann ggf. ein Projekt für **Register für Patienten mit unklarer Diagnose** durchgeführt werden.

**Maßnahmenvorschlag 32:** **Projekt „nicht-krankheitsspezifisches Register“** auf Grundlage (und somit nach Abschluss) der Entwicklung des „Modellregisters“ aus Maßnahmenvorschlag 29.

# Initiative zur Entwicklung eines einheitlichen Patientenregisters

## 1. Einrichtung eine Arbeitsgruppe Register bei NAMSE

## 2. PAREMIS

Patientenorientiertes Registermodell für chronische u. seltene Erkrankungen

- **Projekt der Universität Leipzig**
- Entwicklung eines **einheitlichen Patientenregisters für seltene Erkrankungen** zur besseren Erfassung und Sammlung; BMBF-Förderung
- Bündelung von Versorgungsdaten und schnellere Bereitstellung für Klinikalltag und Forschung
- modellhaftes Register am **Beispiel** des **Prader-Willi-Syndroms**
- Erste Projektphase – Konzepterstellung: 9 Monate; insgesamt 5 Jahre

<http://www.biosaxony.com/news/seltene-erkrankungen-besser-erkennen-und-behandeln#newsread>

# Rare Disease Registries in Europe

Patientenregister wichtig für die

- klinische Forschung im Bereich seltene Krankheiten
- Verbesserung der Patientenversorgung
- Planung der Versorgung.

Sie sind der einzige Weg, um Daten zu poolen und dadurch ausreichende Zahlen für epidemiologische und klinische Forschung zu bekommen.

Register für Orphan-Krankheiten in EU-Ländern	davon national	
Frankreich	144	105
Deutschland	132	83
UK	80	50
Italien	68	48
Spanien	55	40

Source: [www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf)

# EMA zu Patientenregistern

## 2010

- Register zu Biologika vorbildlich
- Statt Fokus auf Risikomanagement künftig auf Nutzen-Risiko-Management; daher Erfassung von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit

## 2015

- Register vom Zulassungsinhaber gefordert für Risikomanagementpläne; Erfordernis für Zulassung z.B. von neuartigen Therapien, Kinderarzneimitteln, Orphan-Medikamenten
- Suboptimale Nutzung von Registern: Verbesserungsbedarf bei Planung, Datenstrukturen, Datenverwendung, Transparenz, Nachhaltigkeit
- Daher ist Verlässlichkeit der Auswertungen schwierig einzuschätzen
- Keine gute Koordination von nationalen und EU-Initiativen

Sources: 2010: Role of EMEA in Patient Registries, Dr Jan Petracek

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2010/06/WC500091504.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2010/06/WC500091504.pdf)

2015: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000658.jsp&mid=WC0b01ac0580961211](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000658.jsp&mid=WC0b01ac0580961211)

# EMA-Initiative für Patientenregister

- Krankheitsregister statt Produktregister bevorzugt ➔ Erkenntnisse zu klinischen Aspekten statt zu speziellen Präparaten
- **Aber:** Zulassungsbehörden können nur Produktregister beauftragen, keine Krankheitsregister
- Pharmakovigilanz-Gesetzgebung ermächtigt EMA und nationale Zulassungsbehörden, Register zu verlangen und gemeinsame Studien anzuregen
- Joint Action on Cross-Border Patient Registries iNiTiative (**PARENT JA**): sieht Kerndatenelemente für Register vor
- Andere EU-Projekte: European Reference Networks (**ERN**), **RD CONNECT** (integrated platform for registries and biobank), European Research and Infrastructure Consortium (**ERIC**) platform for registries, **JRC** project for medical devices, **European platform of rare disease registries**, other disease registries (eg network of European cancer registries)

# EMA-Initiative für Patientenregister

## Ziel:

- Vorhandene Datenquellen (nat. Datenbanken, elektronische Krankenakten, vorhandene Patientenregister) identifizieren und auswerten
- Bestimmen, ob der Datenbedarf durch ein Register gedeckt würde
- Registerkoordinatoren prüfen Möglichkeit, bestehende Register wenn nötig zu ergänzen bzw. zu erweitern
- Festlegen der Kernkomponenten eines neuen Registers
- Zusammenstellung bestehender Patientenregister
- Toolkit methodologischer Richtlinien zur Evaluierung der Datenqualität
- Standard-Datenelemente-Sets für neue Register

## Derzeit:

**Pilotprojekt** mit dem Ziel, zu testen, ob ein solcher kooperativer Ansatz erfolgreich die Sammlung robuster Daten unterstützt.

# Mindestanforderungen der EMA für Bluter-Präparate

Draft Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products, 12 October 2017

- **Register:** Zur Komplementierung der Ergebnisse klinischer Studien sollte jeder Hämophilie-Patient in Krankheits-spezifische Register aufgenommen werden.
- Bei neuen Präparaten: wichtig für **Entdeckung evt. Sicherheitsprobleme**
- Da es verschiedene Hämophilieeregister auf nationaler und internationaler Ebene gibt: Festlegung eines **Kerndatensatzes**, um übergreifende Analysen zu ermöglichen.
- Dazu gehören: administrative, demografische, anamnestische Informationen sowie solche zu Behandlung, Hemmkörperbildung und zu Begleiterscheinungen (z.B. Infektionen, Allergien).

# Hämophiliereregister in Deutschland

## Gesetz zur Fortschreibung der Vorschriften für Blut- und Gewebezubereitungen und zur Änderung anderer Vorschriften

- Gesetzliche Grundlage für das **Deutsche Hämophiliereregister** beim Paul-Ehrlich-Institut
- Gesetzliche, Bußgeld-bewehrte **Meldepflichten** für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte
- **Mit Einwilligung der Patienten** können Ärzte künftig **pseudonymisierte Diagnose- und Behandlungsdaten** unter Wahrung des Datenschutzes übermitteln **[im Unterschied zur verpflichtenden Teilnahme am Krebsregister]**
- **Zusammenführung, Auswertung und Bereitstellung** dieser Daten in anonymisierter Form **für Grundlagen- und Versorgungsforschung** durch das Deutsche Hämophiliereregister

# vfa-Position zu Registern

Im AMNOG: sinnvolle Ergänzung in bes. Therapiesituationen

## Register:

- systematische Dokumentation des Therapieverhaltens unter Alltagsbedingungen
- liefern Abschätzungen zur Wirksamkeit und Sicherheit; können somit Evidenz von RCTs ergänzen
- Registerdaten können Evidenzlücke füllen, falls kein RCT möglich
- mögliche Ergänzung der Evidenz bei Zulassung/nach Vermarktung

- ➔ Stellenwert von Registerdaten in der Zulassung steigt
- ➔ Registeranforderungen gemeinsam von Herstellern, Zulassungsbehörden und HTA (G-BA) definieren
- ➔ Registerdaten im AMNOG-Verfahren berücksichtigen
- ➔ Keine Verordnungsbeschränkung auf Zentren mit Registern
- ➔ Keine verstetigte Nutzenbewertung mit Registerdaten

# Fazit

Register können epidemiologische Fragen beantworten sowie zur Qualitätssicherung zur Versorgungsforschung beitragen.

Sie liefern die Basis für gezielte Präventionsmaßnahmen oder Entscheidungen über neue Arzneimittelprojekte, für die Optimierung von Behandlungsabläufen und die Verbesserung der Versorgung.

In Deutschland gibt es z.B. mit RABBIT oder dem Hepatitis-C-Register bereits einige vorbildliche Register.

Register spielen auch im Aktionsplan von NAMSE sowie bei der EMA eine gewichtige Rolle.

Auch der vfa sieht den zunehmenden Stellenwert von Registern; diese dürfen aber nicht für Rationierungsentscheidungen missbraucht werden, und die mit hohem Aufwand generierten Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit müssten auch bei Nutzenbewertungen anerkannt werden.