



IQWiG-HERBST-SYMPOSIUM 2023

**Herausforderung
Seltene Erkrankungen**



Patientenregister und natural-history-Studien zur Evidenzgenerierung bei seltenen Erkrankungen

Thomas Klopstock

25. Nov. 2023

Drittmittel zur Durchführung klinischer Studien von

Santhera Pharmaceuticals, GenSight Biologics, Khondrion, Reneo Pharma, Stealth BioTherapeutics

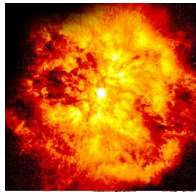
Beratertätigkeit für

Santhera Pharmaceuticals, GenSight Biologics, Chiesi GmbH, Reata GmbH, Omeicos Therapeutics, UCB Biopharma, Pretzel Therapeutics

- Grundlagen der mitochondrialen Biologie
- Übersicht mitochondriale Erkrankungen
- Patientenregister und natural-history-Studien zur Evidenzgenerierung bei seltenen Erkrankungen am Beispiel der mitochondrialen Erkrankungen

Evolution durch Endosymbiose

13,7x10⁹
Urknall



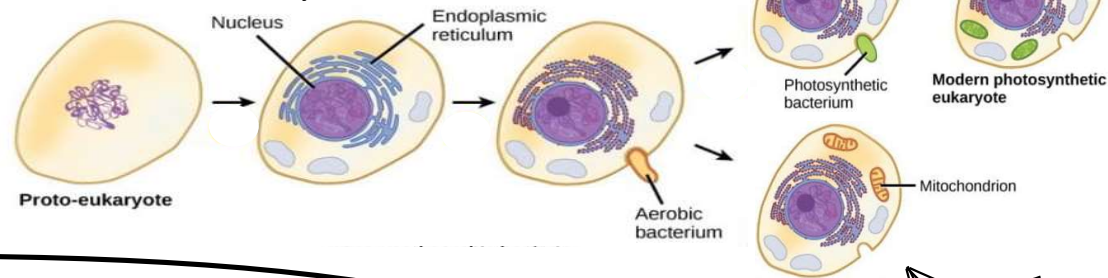
4,5x10⁹
Erde



3,7x10⁹
Leben

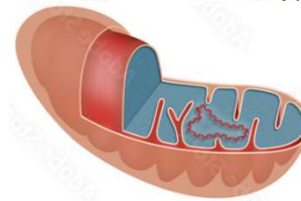
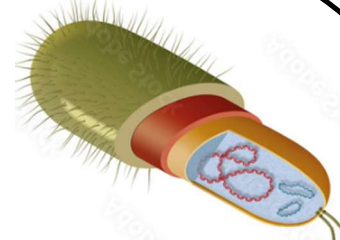
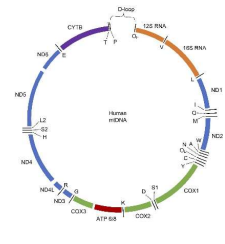
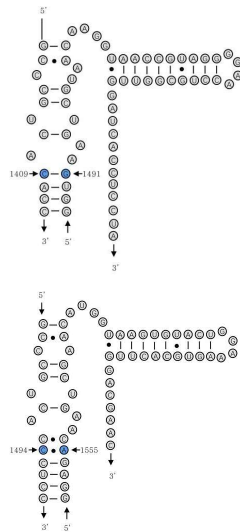


1,5x10⁹
Endosymbiose

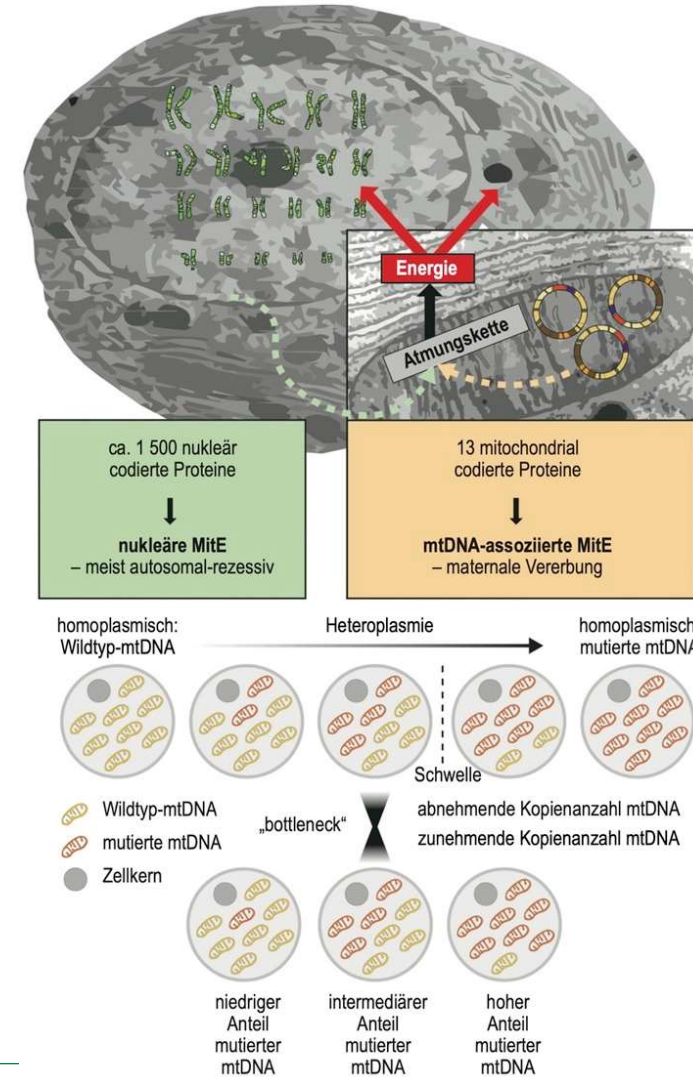
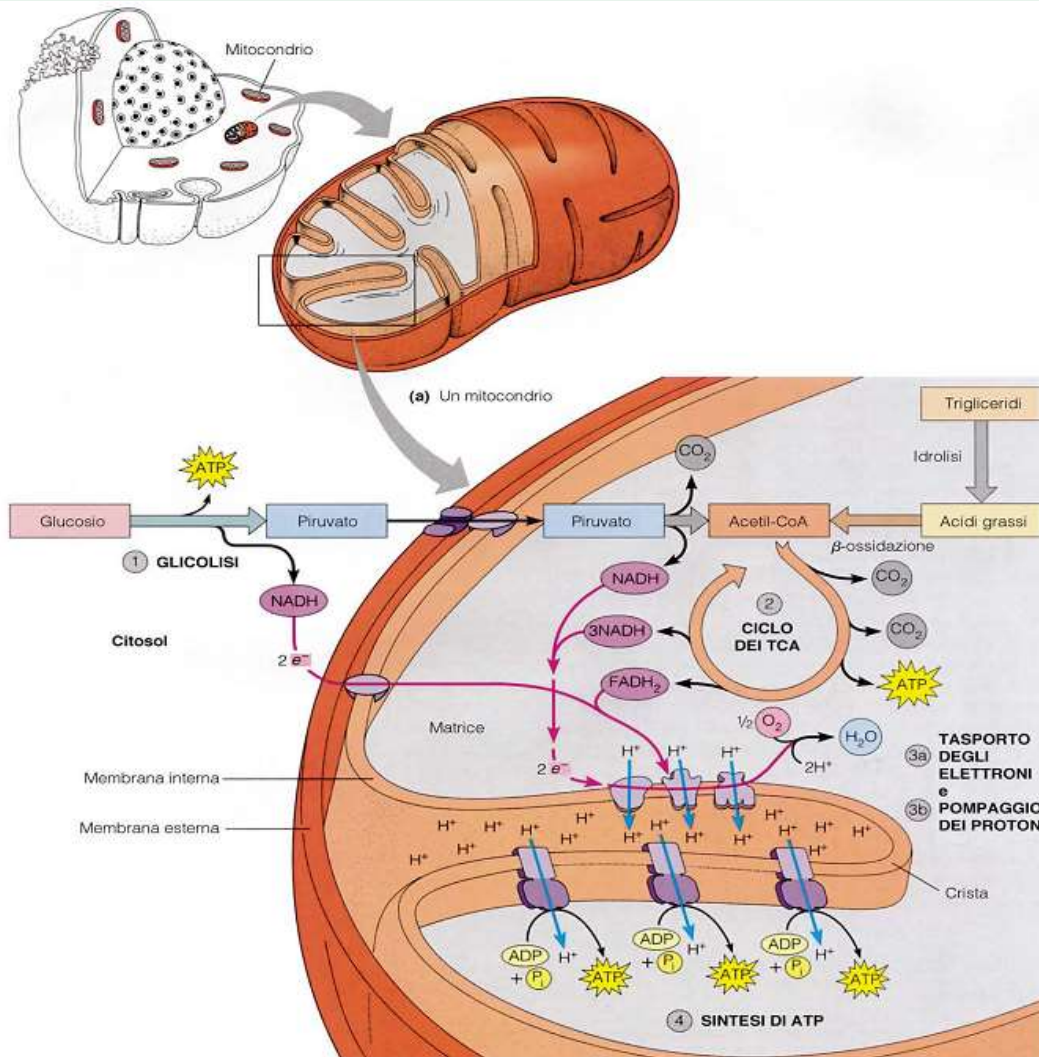


Antibiotika mit Hemmung der bakteriellen (und mitochondrialen) Proteinsynthese

Class	Name
Aminoglycosides	Amikacin, Dibekacin, Gentamicin, Kanamycin, Neomycins, Streptomycin, Tobramycin
Amphenicols	Chloramphenicol, Thiamphenicol
Macrolides	Azithromycin, Carbomycin A, Clarithromycin, Erythromycin
Oxazolidinones	Eperezolid, Linezolid, Posizolid, Radezolid, Sutezolid
Streptogramins	Pristinamycin, Quinupristin/dalfopristin, Virginiamycin
Tetracyclines	Doxycycline, Chlortetracycline, Lymecycline, Meclocyline, Minocycline, Tetracycline



Mitochondriale Erkrankungen | Grundlagen



Mitochondriale Erkrankungen | 413 assoziierte Gene

autosomal rezessiv; autosomal dominant; autosomal rezessiv und autosomal dominant; maternal; X-chromosomal rezessiv; X-chromosomal dominant; unbekannt

1. OXPHOS-Untereinheiten, Assemblierungsfaktoren und Elektronentransporter			2. mtDNA-Replikation und -Expression			3. Mitochondriale Dynamik, Homöostase und Qualitätskontrolle			4. Metabolismus von Substraten			5. Metabolismus von Co-Faktoren		
CI UE MT-ND1 MT-ND2 MT-ND3 MT-ND4 MT-ND4L MT-ND5 MT-ND6 NDUFA1 NDUFA10 NDUFA12 NDUFA13 NDUFA2 NDUFA6 NDUFA8 NDUFA9 NDUFB10 NDUFB11 NDUFB3 NDUFB8 NDUFB9 NDUFS1 NDUFS2 NDUFS3 NDUFS4 NDUFS6 NDUFS7 NDUFS8 NDUFV1 NDUFV2 CI AF ACAD9 ECSIT FOXRED1 NDUFA11 NDUFAF1 NDUFAF2 NDUFAF3 NDUFAF4 NDUFAF5 NDUFAF6 NDUFAF7 NDUFAF8 NUBPL* TIMMDC1 TMEM126A TMEM126B	CII UE SDHA SDHB SDHC SDHD CII AF SDHAF1 SDHAF2 CIII UE CYC1 MT-CYB UQCRC UQCRC2 UQCRCF1 UQCRCQ CIII AF BCS1L LYRM7 TTC19 UQCC2 UQCC3 Coenzym Q10 COQ2 COQ4 COQ5 COQ6 COQ7 COQ8A COQ8B COQ9 PDSS1 PDSS2 Cytochrom C CYCS* HCCS* andere RTN4IP1	CIV UE COX4I1 COX4I2 COX5A COX6A1 COX6A2 COX6B1 COX7B COX8A MT-CO1 MT-CO2 MT-CO3 NDUFA4 CIV AF CEP89 COA3 COA5 COA7 COA6* COA7 COX10* COX14 COX15* COX20 FASTKD2 OXA1L* PET100 PET117 SCO1* SCO2* SURF1 TACO1 CV UE ATP5F1A ATP5F1D ATP5F1E MT-ATP6 MT-ATP8 CV AF ATP5MD ATPAF2 OXA1L* TMEM70												
tRNAs MT-TA MT-TC MT-TD MT-TE MT-TF MT-TG MT-TH MT-TI MT-TK MT-TL1 MT-TL2 MT-TM MT-TN MT-TP MT-TQ MT-TR MT-TS1 MT-TS2 MT-TT MT-TV MT-TW MT-TY Replikation und Transkription DNA2 MGME1 POLG POLG2 POLRMT RNASEH1 SSBP1 TFAM TOP3A TWNK DNA-Reparatur APTX XRCC4	tRNA-Synthetasen AARS2 CARS2 DARS2 EARS2 FARS2 GARS GATB GATC HARS2 IARS2 KARS LARS2 MARS2 MTFMT NARS2 PARS2 QRSL1 RARS2 SARS2 TARS2 VARS2 WARS2 YARS2 Ribosomen MRPL12 MRPL24 MRPL3 MRPL44 MRPS14 MRPS16 MRPS22 MRPS23 MRPS25 MRPS28 MRPS34 MRPS7 MT-RNR1 MT-RNR2 PTCDS3	RNA-Prozessierung ELAC2 ERAL1 GTPBP3 HSD17B10 LRPPRC MRM2 MTO1 MTPAP NSUN3 PDE12 PNPT1 PUS1 THG1L TRIT1 TRMT10C TRMT5 TRMU TRNT1 Translations-regulation C12orf65 C1QBP GFM1 GFM2 GUF1 RMND1 TSFM TUFM Nukleotid-pool-reparatur DGUOK RRM2B SAMHD1 TK2 TYMP												
Morphologie MIEF2 MSTO1 OPA1 YME1L1 Phospholipid- und Import-maschinerie AGK AIFM1 CHKB DNAJC19 GFER OPA3 PAM16 PISD PMPCA PNPLA8 SERAC1 TAZ TIMM22 TIMM50 TIMM8A TOMM70 XPNPEP3	Qualitätskontrolle AFG3L2 ATAD3A CLPB CLPP CLPX HSPA9 HSPD1 HSPE1 HTRA2 LONP1 MIPEP PINK1 PITRM1 PMPCB PRKN SACS SPG7 TRAP1 Apoptose-defekt APOPT1 DIABLO PTRH2	Spaltung DNMI1 GDAP1 MFF SLC25A46* STAT2 Fusion MFN2 NME3 Ca²⁺-Homöostase C19orf70* CYP24A1 MICU1 MICU2 MICOS-Komplex C19orf70* CHCHD10 CHCHD2 SLC25A46*												
mitochondriale Karrier MPC1 SLC25A4 SLC25A10 SLC25A11 SLC25A12 SLC25A15 SLC25A21 SLC25A22 SLC25A24 SLC25A26 SLC25A3	Fettsäure-oxidation ACADM ACADS ACADSB ACADVL CPT1A CPT2 CRAT ETFA ETFB ETFDH FA2H HADH HADHA HADHB MDH2 PYCR1 SLC22A5 SLC25A20 Keton-körper ACAT1 HMGCL HMGCS2 OXCT1	Redox-Karrier GOT2 MDH1 SLC25A1 SLC25A13 Tricarbonsäure-zyklus ACO2 ALDH18A1 DLST FH IDH3A IDH3B MDH2 OGDH PPA2 SUCLA2 SUCLG1 Anaplerose CA5A PC*												
Pyruvat-Metabolismus DLAT DLD* PDHA1 PDHB PDHX PDK3 PDP1 PDP2 PDP3	Co-A-Metabolismus COASY PANK2 PANK3 PANK4 SLC25A42 SLC33A1 NADPH-Metabolismus HAAO KYNU NADK2 NAXD NAXE NMNAT1 NNT	Häm-Biosynthese ABCB6 ALAS2 COX10* COX15* CYCS* HCCS* PPOX SFXN4 SLC25A38 Co-A-Metabolismus COASY PANK2 PANK3 PANK4 SLC25A42 SLC33A1 NADPH-Metabolismus HAAO KYNU NADK2 NAXD NAXE NMNAT1 NNT												
Eisen-Schwefel-Cluster-Biosynthese ABCB7 BOLA3 FDX1L FDXR FXN GLRX5 IBA57 ISCA1 ISCA2 ISCU LYRM4 NFS1 NFU1 NUBPL*	Liponsäure-Biosynthese DLD* LIAS LIPT1 LIPT2 MCAT MECR Riboflavin-Metabolismus FLAD1 SLC25A32 SLC52A1 SLC52A2 SLC52A3 Thiamin-Metabolismus SLC19A2 SLC19A3 SLC25A19 TPK1 Biotin-Metabolismus BTD HLCS PC*	Selenocystein-Metabolismus SECISBP2 SEPSECS Kupfer-Transport CCS COA6* SCO1* SCO2*												
6. Metabolismus von toxischen Verbindungen D2HGDH ECHS1 ETHE1 HIBCH HTT IDH2 L2HGDH SQOR TXN2 TXNIP	7. Andere/unbekannte Funktion ABAT ANO10 C19orf12 CISD2 CTBP1 DCC DIAPH1 EMC1 EXOSC3 FBXL4 EGF12 KIF5A MPV17 PLA2G6 PINPLA4 POP1 ROBO3 SLC39A8 SPART SPATA5 STXBP1 TANGO2 TMEM65 TRAK1 VPS13C WFS1													

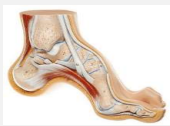
mtDNA
37
(13+22+2)
-
Prävalenz
≈ 1:5.000

nukleär
376
-
Lebenszeit-Risiko
≈ 1:2.000

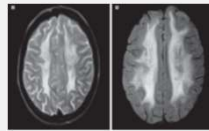
Mitochondriale Erkrankungen | any symptom, any organ, any age



Leigh



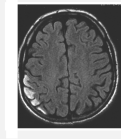
Friedreich



MNGIE



CoQ-Defekte



MELAS



LHON



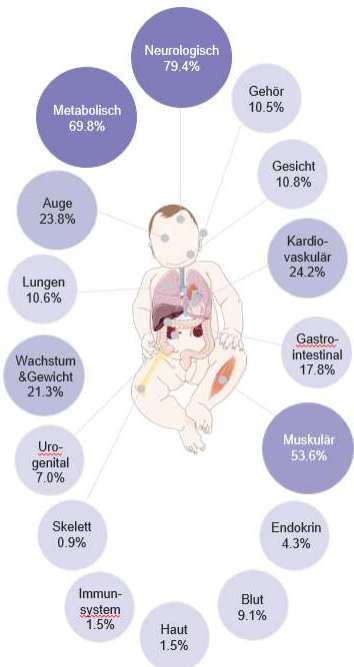
CPEO



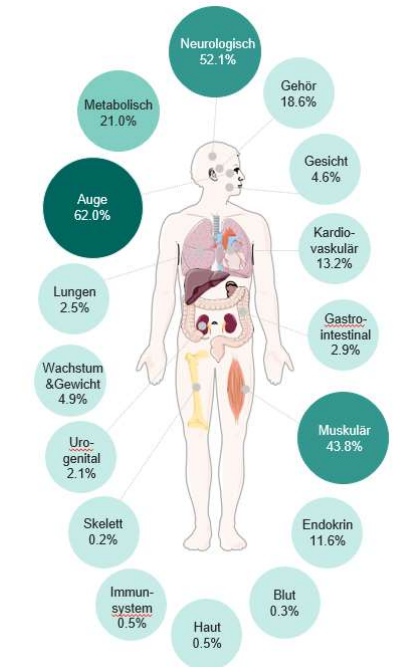
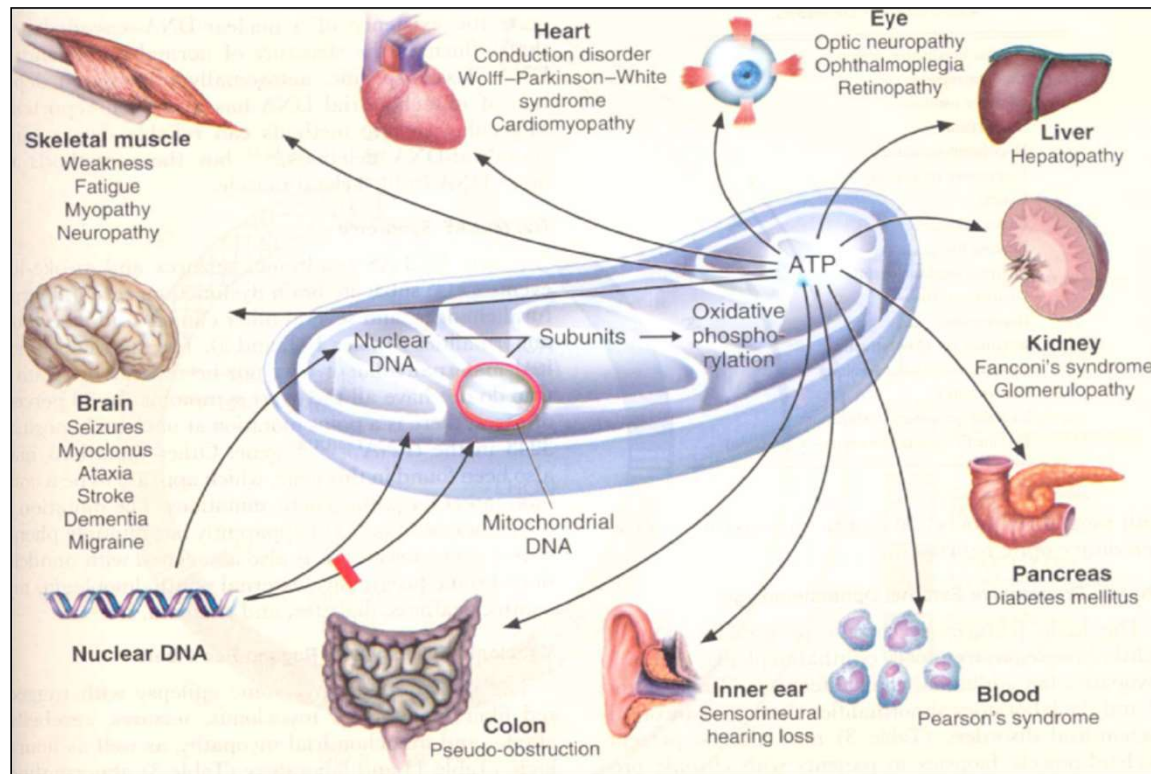
Parkinson



Aging

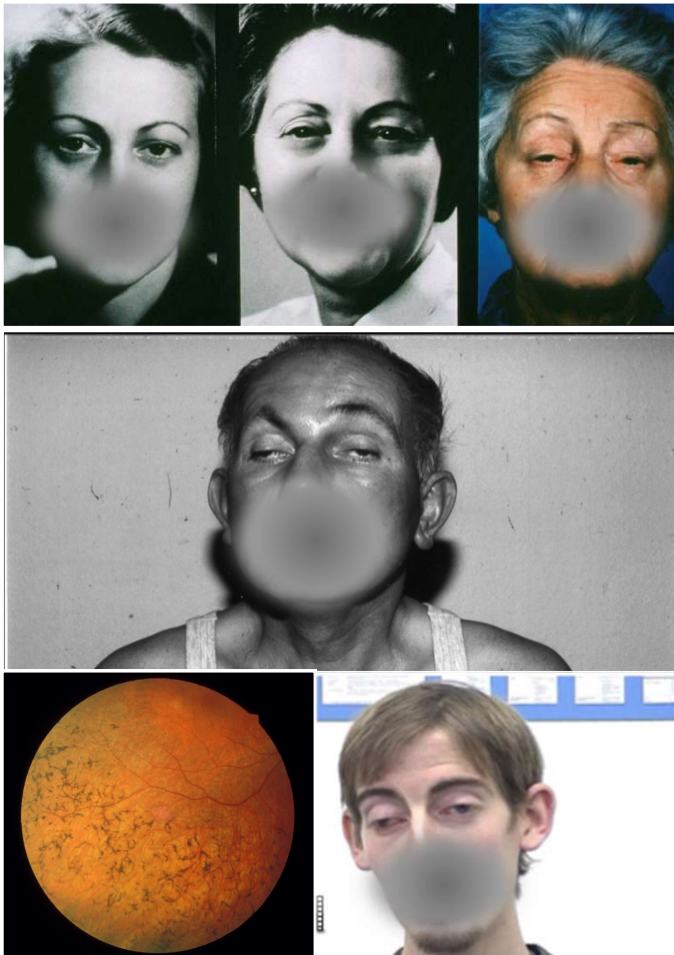


bei 1234 Patienten mit Onset < 18. Lj;
Daten aus mitoNET und Humangenetik TUM



bei 985 Patienten mit Onset ≥ 18. Lj;
Daten aus mitoNET

CPEO – CPEO plus - KSS



CPEO

externe Ophthalmoparese
Ptose
Myopathie
Belastungsintoleranz

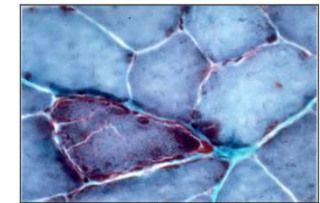
CPEO plus

+ nicht-muskuläre Symptome

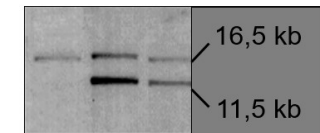
Kearns-Sayre syndrome

CPEO + Retinitis pigm. < 20. Lj.
+ Ataxie/AV-Block/Liquorprotein

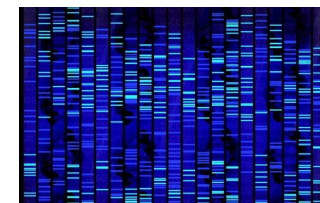
Diagnostik



„ragged red fibers“
in Muskelbiopsie



mtDNA-Deletionen
singulär → **sporadisch**
(< 5% vererbt)
multipl → **autosomal**
(POLG1 > Twinkle > ANT1)

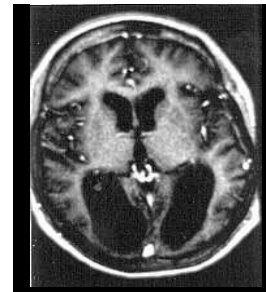
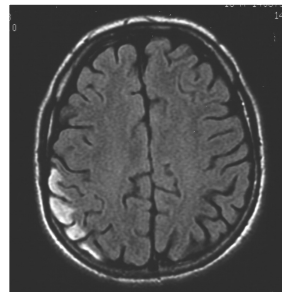


MELAS

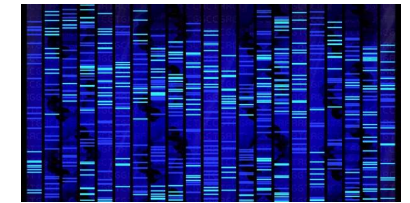
Mitochondriale Enzephalomyopathie, Laktat-Azidose und stroke-like episodes

Phänotyp

- Epilepsie
- stroke-like episodes
- Demenz
- Innenohrschwerhörigkeit
- Diabetes mellitus
- Migräne mit N/V
- Kardiomyopathie
- Niereninsuffizienz
- Endokrine Beteiligung
- Kleinwuchs
- Kachexie

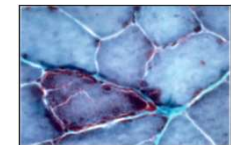


Diagnostik



mtDNA-Genetik aus Blut oder Urin

- auf Hauptmutationen (80% m.3243A>G)
- oder gesamte mtDNA
- oder via Exom

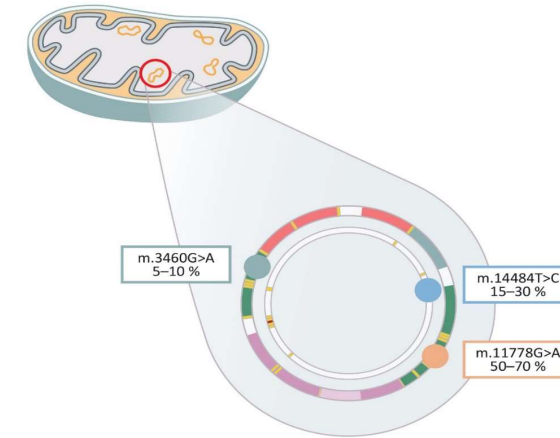
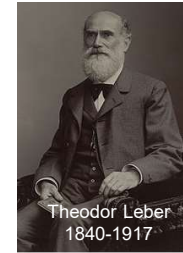


„ragged red fibers“
in Muskelbiopsie

Lebersche Hereditäre Optik-Neuropathie (LHON)

erste klinische Beschreibung einer mitochondrialen Erkrankung

- Albrecht von Graefe. Ein ungewöhnlicher Fall von hereditärer Amaurose. *Arch Ophthalmol* 1858
- Theodor Leber. Über hereditäre und congenital-angelegte Sehnervenleiden. *Arch Ophthalmol* 1871



erste Beschreibung ursächlicher mtDNA-Mutationen

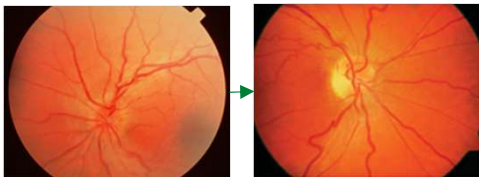
- Wallace et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988

Phänotyp

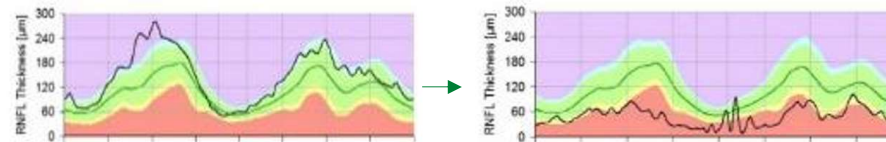


- Subakut einsetzende, rasch progrediente, schmerzlose zentrale Visusminderung auf $< 0,1$
- in 75% zunächst unilateral, zweites Auge folgt dann innerhalb weniger Wochen
- häufig mit Farbsinnstörung
- residualer zentraler Visus meist $< 0,05$ = hochgradig sehbehindert
- selten spontane Verbesserungen

Diagnostik



akut wenig, chronisch Atrophie



OCT: akut Schwellung der RNFL, chronisch Atrophie

Genetik aus Blut

- auf 3 Hauptmutationen
- oder gesamte mtDNA
- oder via Exom

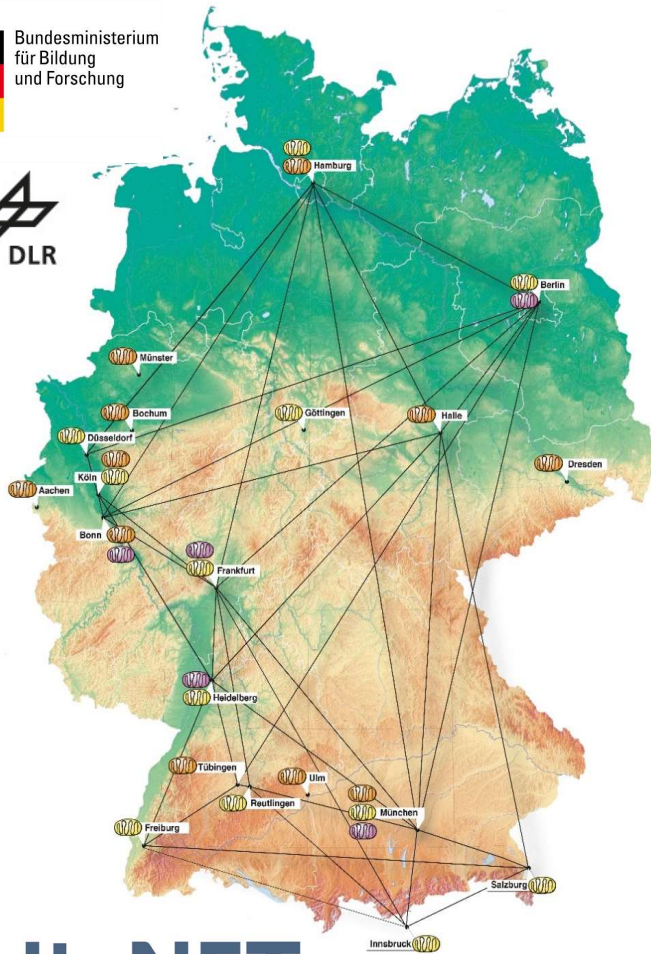
Rationale für (inter-)nationale Register und natural-history-Studien

Unterstützung zahlreicher klinischer Forschungsziele im Bereich seltene Erkrankungen

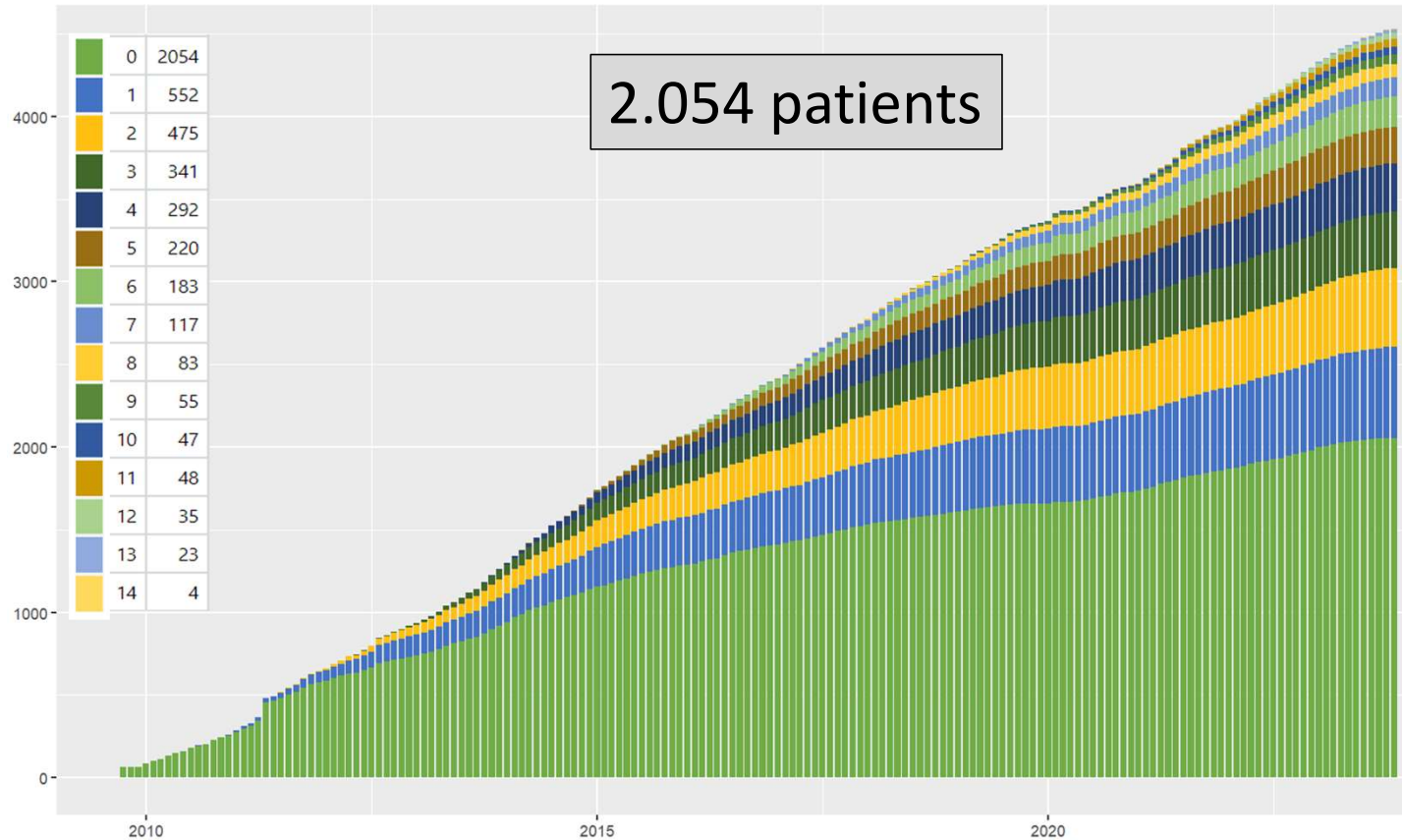
- Definition des vollen phänotypischen und genotypischen Spektrums
- Erfassen der Krankheitsprogression inkl. ihrer Variabilität und möglicher Prädiktoren
- Evaluation der geeignetsten Clinical Outcome Measures and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs)
- Identifikation der geeignetsten Patienten-Population für klinische Studien
- Analyse von Daten für Design und Power-Berechnungen für klinische Studien
- Aktivierung von Patienten und Studienzentren zur Beschleunigung der Rekrutierung in klinischen Studien
- Etablierung einer externen (historischen) Gruppe für einarmige klinische Studien (falls Placebo-kontrollierte Studien aus ethischen oder praktischen Erwägungen nicht möglich)

mitoNET-Register und -Kohortenstudie (D-A)

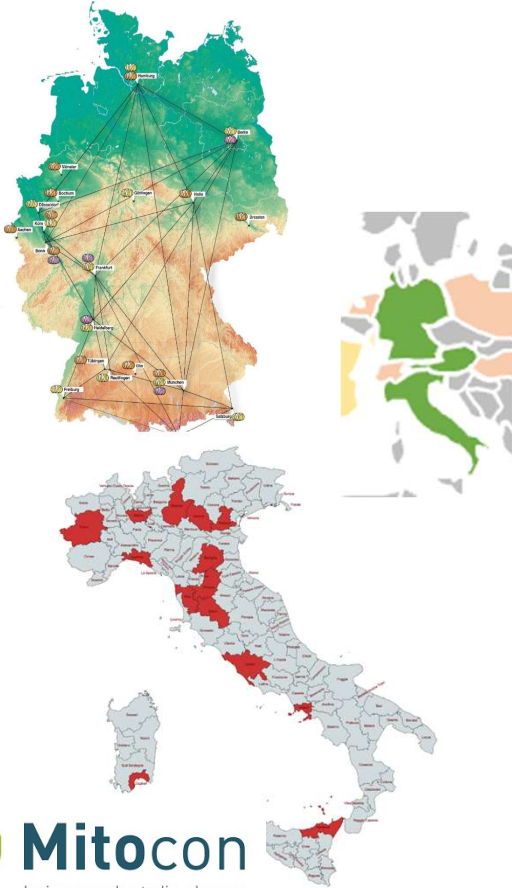
Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



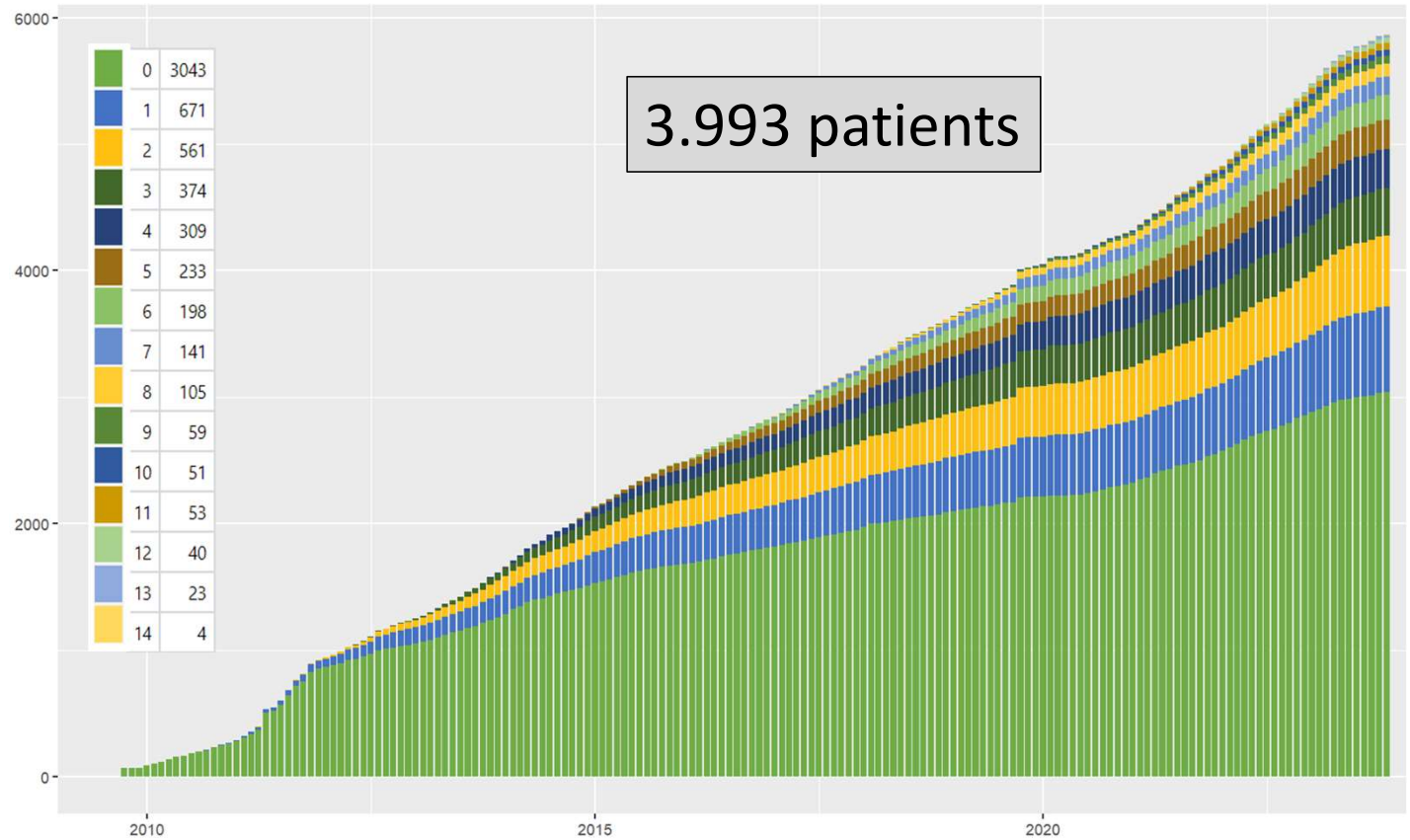
mitoNET



mitoNET

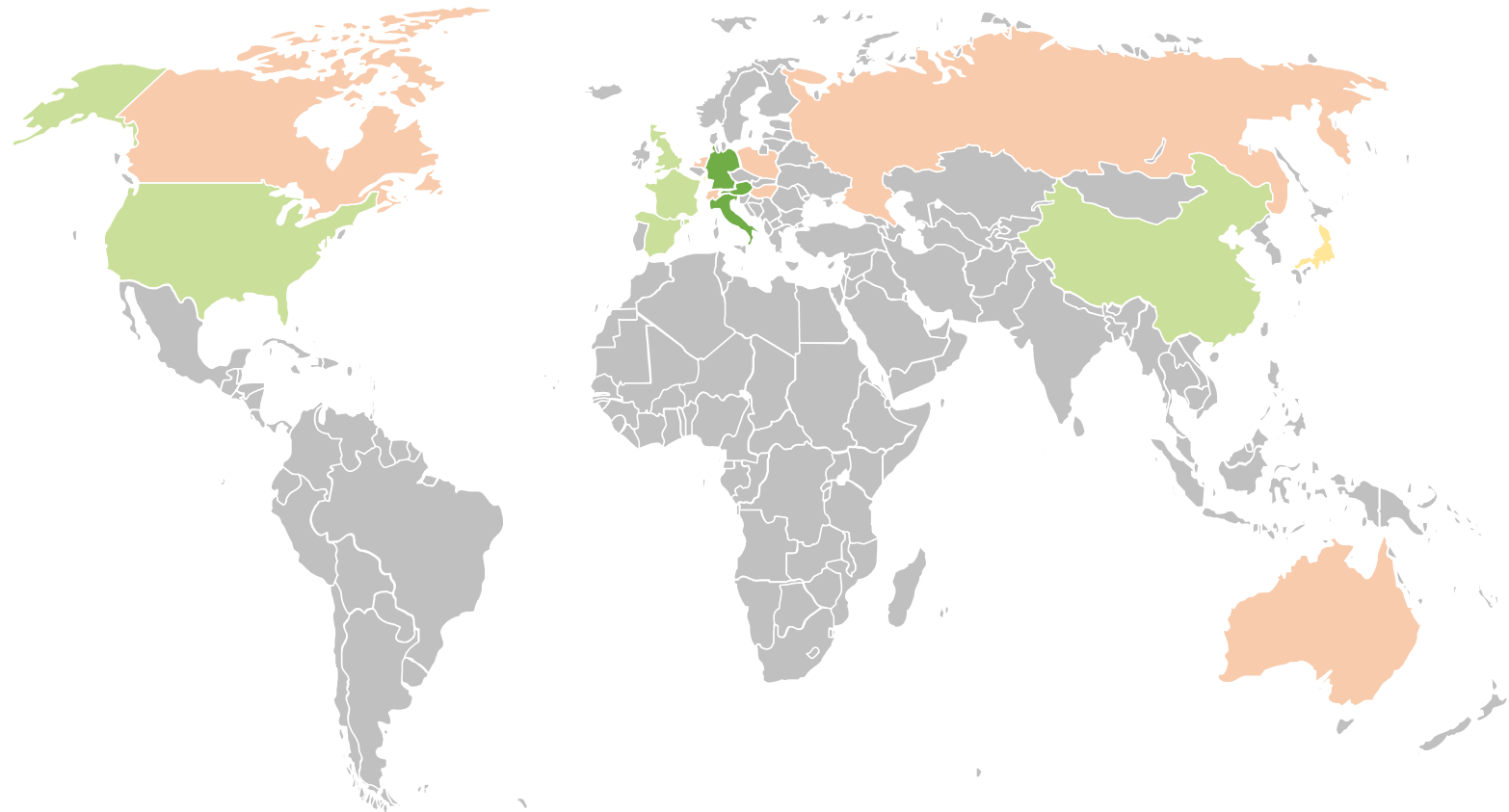


Mitocon
Insieme per lo studio e la cura
delle malattie mitocondriali ODV



Globales GENOMIT-Register und -Kohortenstudie

Land	Patienten
Deutschland	2.050
Italien	1.943
Spanien	1.615
USA	2.134
Frankreich	1.533
China	767
UK	2.112
Summe	12.154



plus zahlreiche weitere Länder die sich beteiligen wollen

Definition des vollen phänotypischen und genotypischen Spektrums

ARTICLE OPEN ACCESS

Delineating *MT-ATP6*-associated disease

From isolated neuropathy to early onset neurodegeneration

Claudia Stendel, MD,* Christiane Neuhofer, MD,* Elisa Floride, MD, PhD,* Shi Yuqing, MD,* Rebecca D. Ganetzky, MD, Joohyun Park, MD, Peter Freisinger, MD, Cornelia Kornblum, MD, Stephanie Kleinle, MD, Ludger Schöls, MD, Felix Distelmaier, MD, Georg M. Stettner, MD, Boriana Büchner, MD, Marni J. Falk, MD, Johannes A. Mayr, PhD, Matthias Synofzik, MD, Angela Abicht, MD, Tobias B. Haack, MD, Holger Prokisch, PhD, Saskia B. Wortmann, MD, PhD, Kei Murayama, MD, PhD, Fang Fang, MD,* and Thomas Klopstock, MD,* on behalf of the ATP6 Study Group

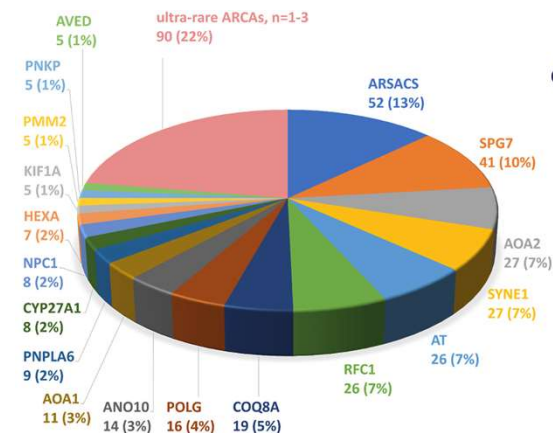


- 132 Patienten
- Oligosymptomatic presentations frequent
→ include *MT-ATP6* in differential diagnosis of both ataxias and neuropathies

> *Mov Disord.* 2023 Jun;38(6):1109-1112. doi: 10.1002/mds.29397. Epub 2023 Apr 7.

Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias in Europe: Frequency, Onset, and Severity in 677 Patients

Andreas Träschütz^{1 2}, Astrid D Adames-Gomez^{3 4}, Mathieu Anheim^{5 6 7}, Jonathan Baets^{8 9 10}, Björn H Falkenburger¹¹, Janina Gburek-Augustat¹², Sarah Doss^{13 14}, Christoph Kamm¹⁵, Peter Klivenyi¹⁶, Marcus Grobe-Einsler^{17 18}, Thomas Klopstock^{19 20 21}, Martina Minnerop^{22 23 24}, Alexander Münchau²⁵, Chiara Pane²⁶, Mathilde Renaud^{27 28}, Filippo M Santorelli²⁹, Ludger Schöls^{1 2}, Dagmar Timmann³⁰, Stefan Vielhaber^{31 32 33}, Tobias B Haack³⁴, Bart P van de Warrenburg³⁵, Ginevra Zanni³⁶, Matthias Synofzik^{1 2}



Erfassen der Krankheitsprogression inkl. Variabilität und Prädiktoren

BRAIN 2023

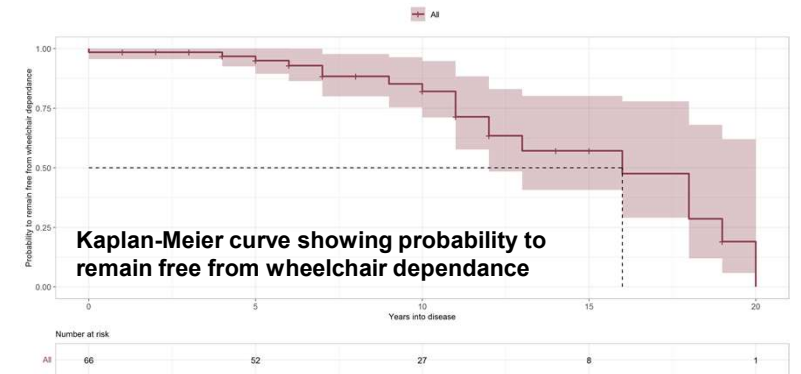
TIRCON

Phenotype and natural history of mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration

Get access >

Vassilena Iankova, Peter Sparber, Mohammad Rohani, Petr Dusek, Boriana Büchner, Ivan Karin, Susanne A Schneider, Juan M Gorriz, Tomasz Kmiec, Thomas Klopstock ✉

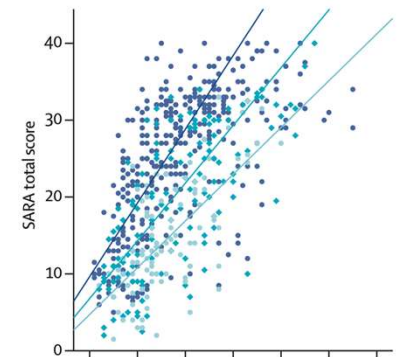
85 Patienten | 50% wheelchair-dependent after 16 years | aid in counselling patients, parents, and caregivers



Biological and clinical characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS) cohort: a cross-sectional analysis of baseline data

Kathrin Reetz, Imis Dogan, Ana S Costa, Manuel Dafotakis, Kathrin Fedosov, Paola Giunti, Michael H Parkinson, Mary G Sweeney, Caterina Mariotti, Marta Panzeri, Lorenzo Nanetti, Javier Arpa, Irene Sanz-Gallego, Alexandra Durr, Perrine Charles, Sylvia Boesch, Wolfgang Nachbauer, Thomas Klopstock, Ivan Karin, Chantal Depondt, Jennifer Müller vom Hagen, Ludger Schöls, Ilaria A Giordano, Thomas Klockaether, Katrin Bürk, Massimo Pandolfo, Iöraq B Schulz

602 Patienten



Evaluation der geeignetsten Clinical and Patient-Reported Outcome Measures

BRAIN 2023

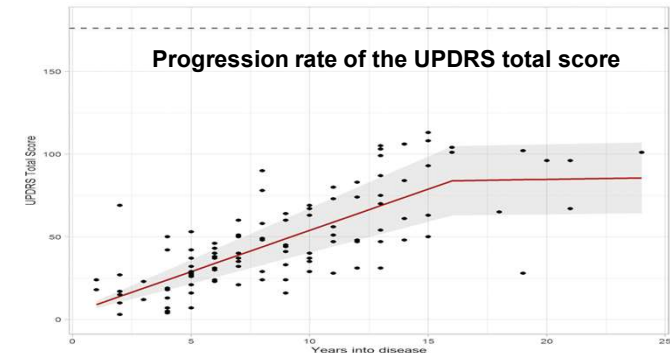
TIRCON

Phenotype and natural history of mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration

Get access >

Vassilena Iankova, Peter Sparber, Mohammad Rohani, Petr Dusek, Boriana Büchner, Ivan Karin, Susanne A Schneider, Juan M Gorriz, Tomasz Kmiec, Thomas Klopstock ✉

- 85 Patienten - analysis of outcome measures highlights the need for an MPAN-specific rating approach



ANNALS
of Clinical and Translational Neurology

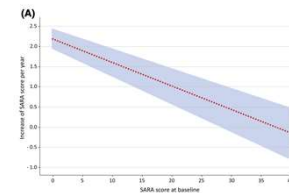
Open Access

ANR
AMERICAN
NEUROLOGICAL
ASSOCIATION
PUBLISHED IN COOPERATION
WITH NEUROLOGY AND CARE

RESEARCH ARTICLE

Longitudinal changes of SARA scale in Friedreich ataxia: Strong influence of baseline score and age at onset

Luca Porcu^{1,#}, Mario Fichera^{2,#}, Lorenzo Nanetti², Eliana Rulli³, Paola Giunti⁴, Michael H. Parkinson⁴, Alexandra Durr⁵, Claire Ewencyk⁵, Sylvia Boesch⁶, Wolfgang Nachbauer⁶, Elisabetta Indelicato⁶ , Thomas Klopstock^{7,8,9}, Claudia Stendel^{7,8} , Francisco Javier Rodríguez de Rivera¹⁰, Ludger Schöls^{11,12}, Zofia Fleszar¹¹, Ilaria Giordano¹³, Claire Didszun¹⁴, Anna Castaldo², Myriam Rai¹⁵, Thomas Klockgether^{13,16}, Massimo Pandolfo^{15,17}, Jörg B. Schulz^{14,18} , Kathrin Reetz^{14,18} , Caterina Mariotti²  & for the EFACTS Study Group



Statistical properties of SARA suggest variable sensitivity at different disease stages
→ important information for population selection and result interpretation in future clinical trials

Analyse von Daten für Design und Power-Berechnungen für klinische Studien

BRAIN 2023

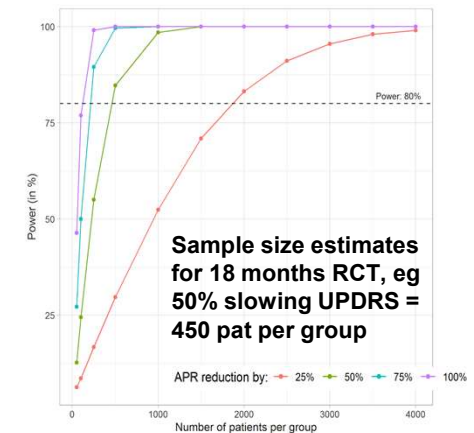
TIRCON

Phenotype and natural history of mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration

Get access >

Vassilena Iankova, Peter Sparber, Mohammad Rohani, Petr Dusek, Boriana Büchner, Ivan Karin, Susanne A Schneider, Juan M Gorris, Tomasz Kmiec, Thomas Klopstock ✉

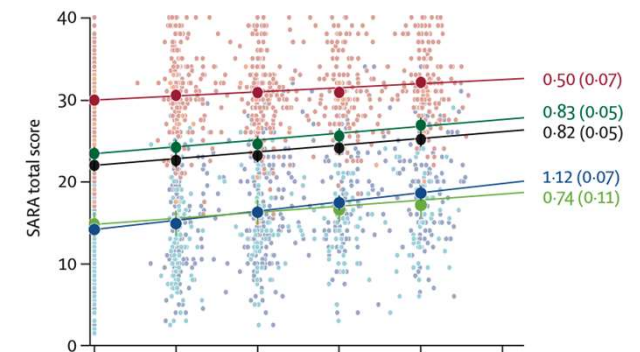
Verwendete Outcome Measures ungeeignet für RCT wegen unrealistischer Kohortengröße



Progression characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS): a 4-year cohort study

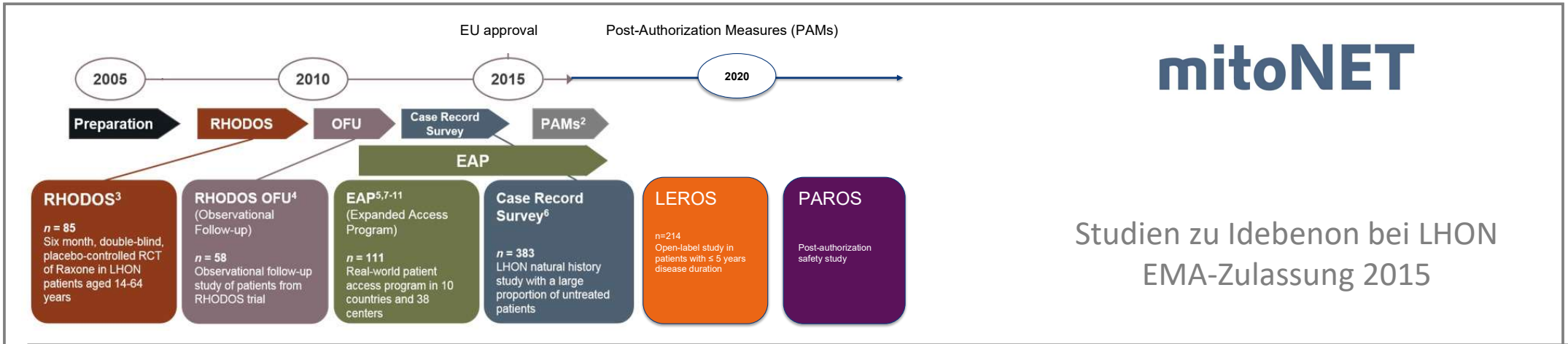
Kathrin Reetz*, Imis Dogan*, Ralf-Dieter Hilgers, Paola Giunti, Michael H Parkinson, Caterina Mariotti, Lorenzo Nanetti, Alexandra Durr, Claire Ewencyk, Sylvia Boesch, Wolfgang Nachbauer, Thomas Klopstock, Claudia Stendel, Francisco Javier Rodríguez de Rivera Garrido, Christian Rummey, Ludger Schöls, Stefanie N Hayer, Thomas Klockgether, Ilaria Giordano, Claire Didszun, Myriam Rai, Massimo Pandolfo, Jörg B Schulz, on behalf of the EFACTS study group†

For a 2-year parallel-group trial, 230 (115 per group) patients would be required to detect a 50% reduction in SARA progression at 80% power: 118 (59 per group) if only individuals who are ambulatory are included.



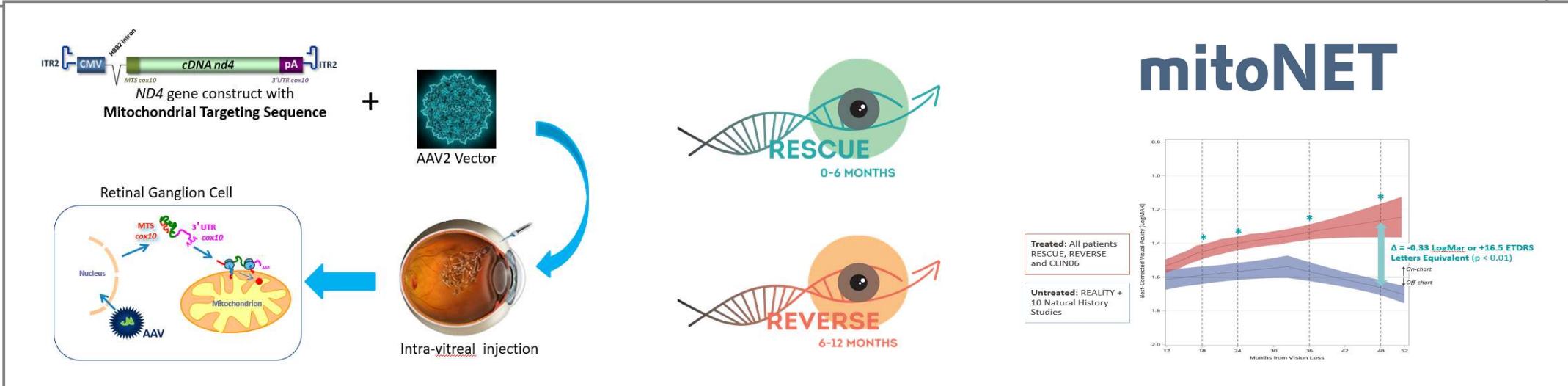
EFACTS
Research For a Better Future

Rekrutierung in klinischen Studien



mitoNET

Studien zu Idebenon bei LHON
EMA-Zulassung 2015



Etablierung einer externen Gruppe für ggf. einarmige klinische Studien

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

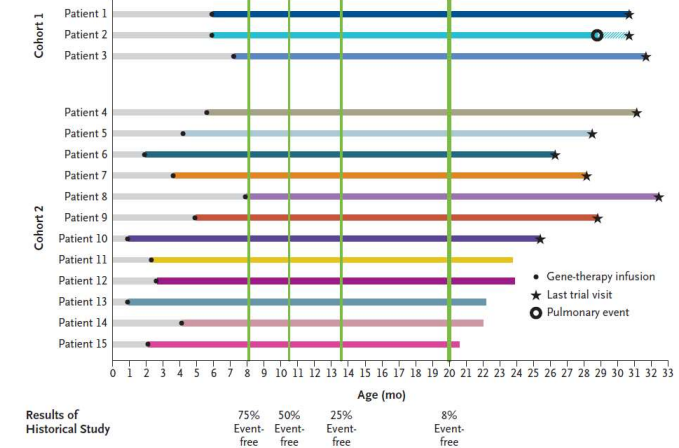
NOVEMBER 2, 2017

VOL. 377 NO. 18

Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy

J.R. Mendell, S. Al-Zaidy, R. Shell, W.D. Arnold, L.R. Rodino-Klapac, T.W. Prior, L. Lowes, L. Alfano, K. Berry, K. Church, J.T. Kissel, S. Nagendran, J. L'Italien, D.M. Sproule, C. Wells, J.A. Cardenas, M.D. Heitzer, A. Kaspar, S. Corcoran, L. Braun, S. Likhite, C. Miranda, K. Meyer, K.D. Foust, A.H.M. Burghes, and B.K. Kaspar

In conclusion, iv infusion of an AAV vector coding for SMN in patients with SMA1 resulted in extended survival, improved motor function, and increased scores on different scales to levels that had not previously been observed in this disease.



- insbesondere geeignet für Erkrankungen mit sehr schwerem Verlauf und Therapie-Optionen mit sehr deutlichem Effekt
- ansonsten bleibt die randomisierte Placebo-kontrollierte Studie der Goldstandard

Rationale für (inter-)nationale Register und natural-history-Studien

Unterstützung zahlreicher klinischer Forschungsziele im Bereich seltene Erkrankungen

- Definition des vollen phänotypischen und genotypischen Spektrums
- Erfassen der Krankheitsprogression inkl. ihrer Variabilität und möglicher Prädiktoren
- Evaluation der geeignetsten Clinical Outcome Measures and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs)
- Identifikation der geeignetsten Patienten-Population für klinische Studien
- Analyse von Daten für Design und Power-Berechnungen für klinische Studien
- Aktivierung von Patienten und Studienzentren zur Beschleunigung der Rekrutierung in klinischen Studien
- Etablierung einer externen (historischen) Gruppe für einarmige klinische Studien (falls Placebo-kontrollierte Studien aus ethischen oder praktischen Erwägungen nicht möglich)

Globales klinisches GENOMIT-Register



Patienten-Register



Insieme per lo studio e la cura delle malattie mitocondriali. ONV



DGM
Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V.



imp
international mito patients

Global Mitochondrial Disease Patient Registry

zahlreiche PROMs, v.a. zu

- Quality of Life (QoL)
- Activities of Daily Living (ADL)



Welcome to

RUDY

Individuals and researchers working together for better rare disease care

← unique identifier →

GENOMIT

Mitochondrial Disease Registry

Global registry and natural history studies for regulatory purposes

The EMA Patient Registries Initiative



Problem statement

- Regulators may require marketing authorisation applicants/holders (MAAs/MAHs) to establish a registry to measure safety or efficacy of products in routine clinical practice, i.e. post-approval safety studies (PASS) and post-approval efficacy studies (PAES)
- Academic (inter)national disease registries are mostly not utilised, leading to duplication of efforts

Objective

- To facilitate the use of existing or establishment of new patient registries, in order to collect and analyse high quality data informing regulatory decisions
academic disease registries \supset **industry-driven product registries**

Global mitochondrial registry for regulatory purposes

Procedure for requesting EMA scientific advice on patient registry to be used as data source for post-approval safety studies (PASS) and post-approval efficacy studies (PAES)

0 - Preparation before starting the process

- Self-evaluation of the registry
- Establish a working group/assign personnel dedicated to the process (time consuming process!)
- Liaise with EMA
- Decide upon legal entity as applicant
- Clarify fees: current fees from €51,800 to €103,800
academia: ask for an ad-hoc fee waiver (100%)

Pilot project submitted in Horizon Europe (09-2023)
European Rare Diseases Research Alliance (ERDERA)

- großes Interesse der pharmazeutischen Industrie
- Mittel zur Verstetigung akademischer Register

0 - Preparation

1 - Registration with EMA – Data Management Systems

2 - Formal request and validation:

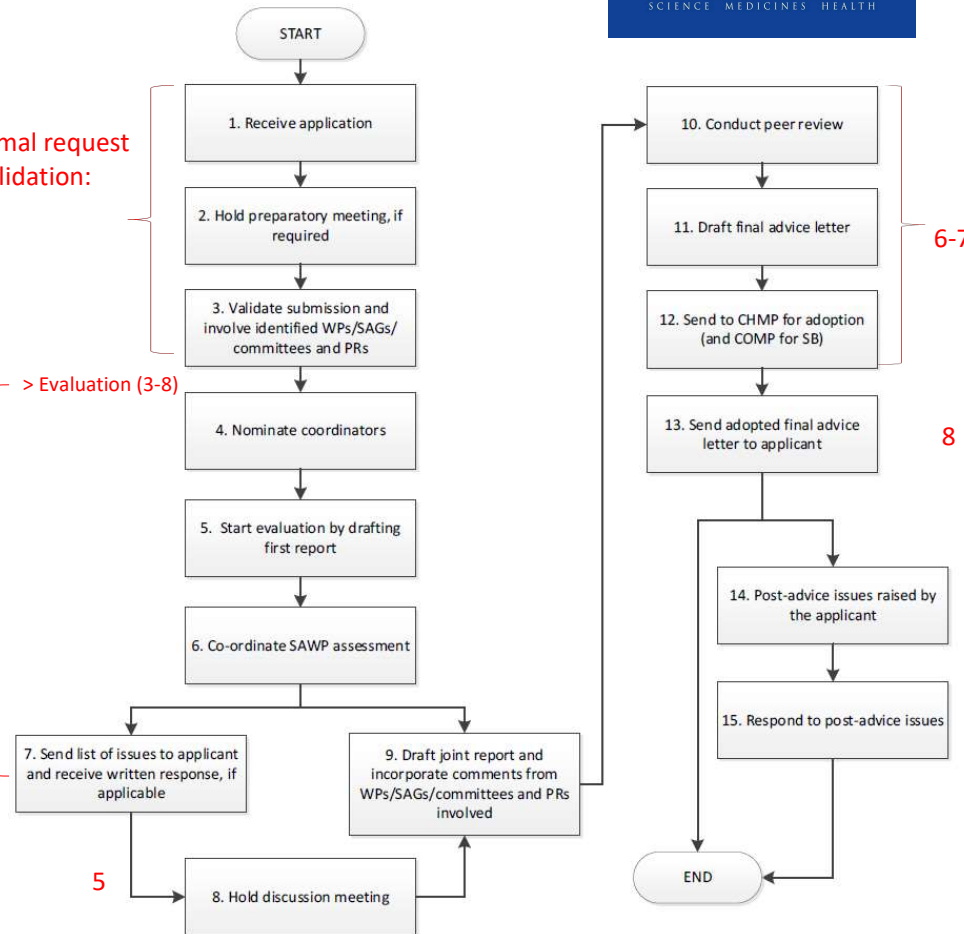
> Evaluation (3-8)

3 - 4

5

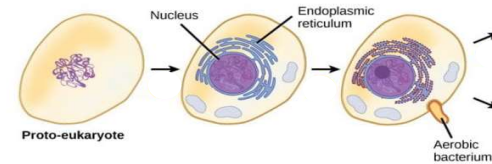
6-7

8

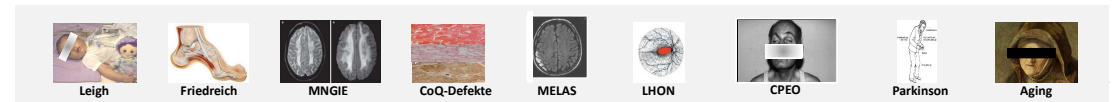


Zusammenfassung und Ausblick

- Grundlagen der mitochondrialen Biologie



- Übersicht mitochondriale Erkrankungen



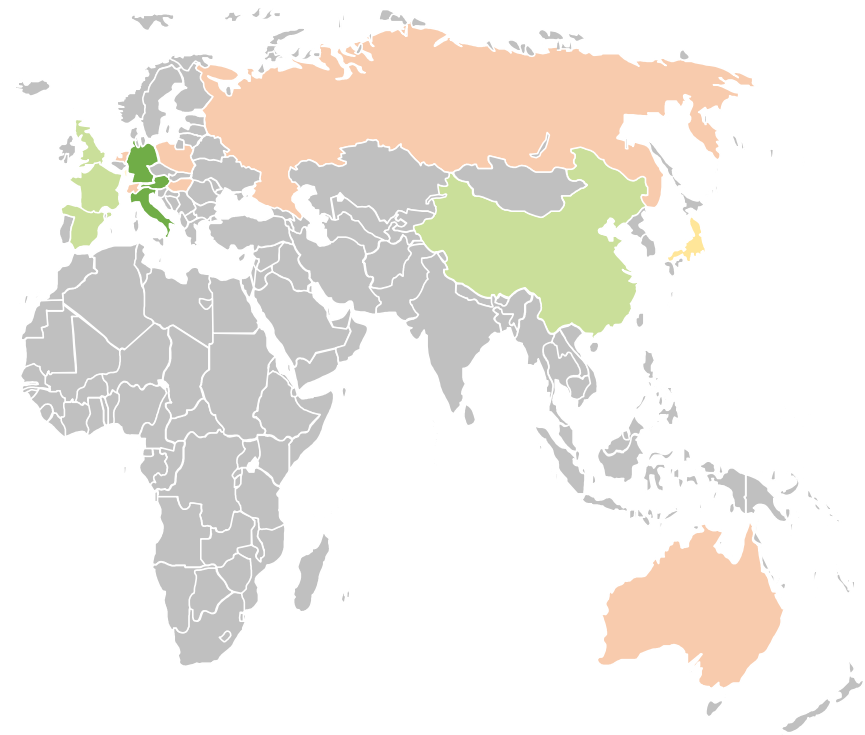
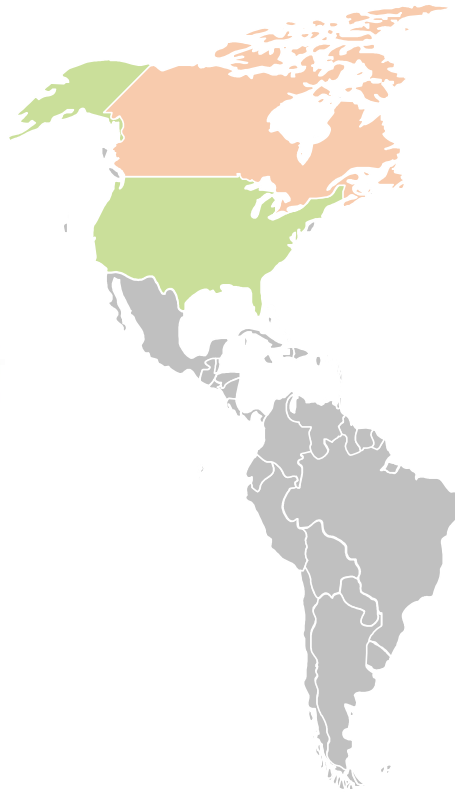
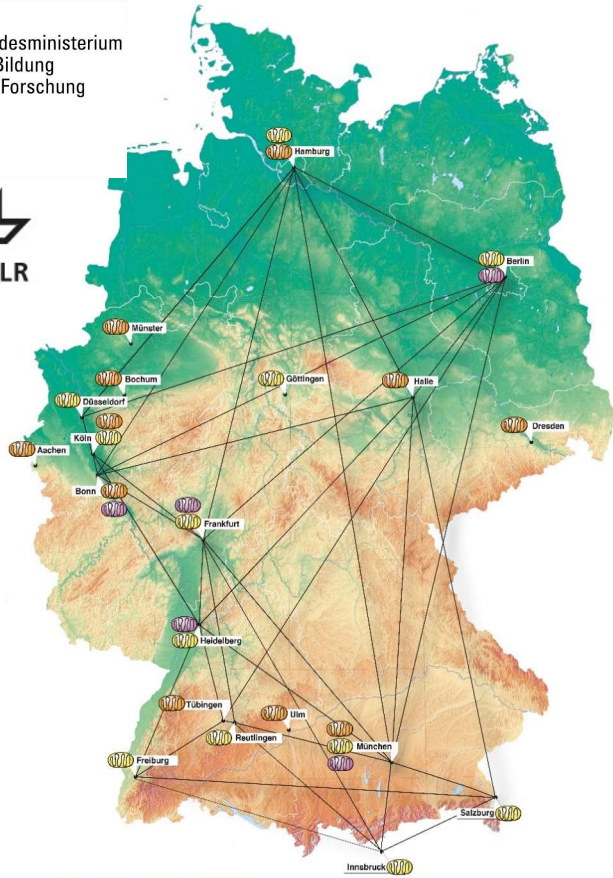
- Patientenregister und natural-history-Studien zur Evidenzgenerierung bei seltenen Erkrankungen am Beispiel der mitochondrialen Erkrankungen



- Wissen-generierende Versorgung: systematische und standardisierte Erfassung und Auswertung von Daten aus der Versorgung

- verbesserte Auswertung von klinischen Daten mit KI-Unterstützung

THANK YOU



mitoNET

GENOMIT
Mitochondrial Disease Registry

EUROPEAN JOINT PROGRAMME
RARE DISEASES