

JLU

NEUE WEGE. SEIT 1607.

JUSTUS-LIEBIG-
 UNIVERSITÄT
GIESSEN

Patientenregister auf dem Weg zu (randomisiert) kontrollierten Studien

Prof. Dr. Lutz Naehrlich

Kontakt: lutz.naehrlich@paediat.med.uni-giessen.de

Persönlicher Hintergrund/Interessenskonflikte

- Angestellter Arzt der JLU Giessen tätig am UKGM Standort Giessen
- Leiter der Mukoviszidoseambulanz am UKGM, Standort Gießen
- Principle Investigator am Deutschen Zentrum für Lungenforschung, UGMLC
- Principle Investigator bei AMG-Studien von Vertex Pharmaceuticals, Enanta
- Medizinischer Leiter des Deutschen Mukoviszidoseregisters
- Pharmacovigilance Study Manager des European Cystic Fibrosis Society Patient Registry
- Principle Investigator bei nationalen und internationalen PMV-Studien von Vertex Pharmaceuticals, Chiesi

Ziele und Wege der Evidenzgenerierung

Zulassungsentscheidung und Nutzenbewertung

Sicherheit und Effektivität eines Medikamentes

Goldstandard: Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)

Pharmakovigilanz

Langzeitbeobachtung bzgl. Sicherheit und Effektivität nach der Zulassung

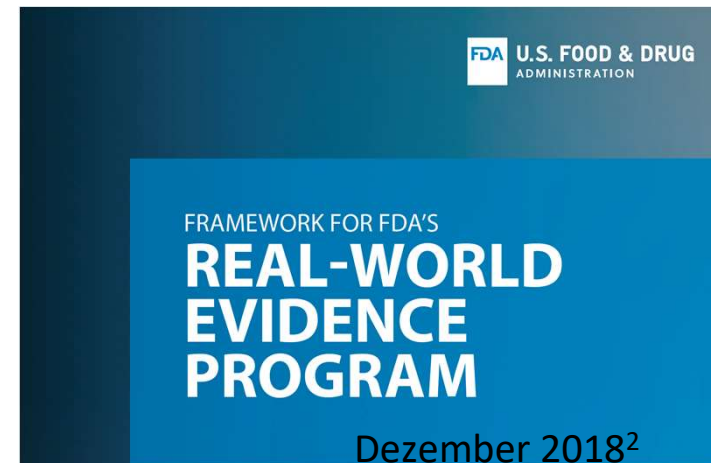
Meldesystem

Real world data for regulatory decision making



European medicines agencies network strategy to 2025

Protecting public health at a time of rapid change



OPTIMAL framework¹

- **Operational**
- **Technical**
- **Methodological**

- Qualifikation von RWD
- Studiendesign
- Regulative Voraussetzungen

Quelle:

1. Cave A, Kurz X, Arlett P. **Real-World Data for Regulatory Decision Making: Challenges and Possible Solutions for Europe**. Clin. Pharmacol. Ther. 2019; 36. doi:10.1002/cpt.1426
2. <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>
2. <https://www.fda.gov/media/120060/download?attachment>

Patientenregister als „Real world datasource“

Erfassung von Patienten und deren Krankheitsverlauf in einer Sammlung. (Quelle: Wikipedia.de)

| | Gesetzliche Register | Therapieregister | Krankheitsregister |
|---|---|----------------------|--|
| Beispiel | Krebsregister Transplantationsregister | | Deutsches Mukoviszidoseregister |
| Betreiber | Hoheitlich | Pharmaindustrie (pU) | Vereinigungen, Gruppen |
| Finanzierung | Öffentliche Mittel | Budget | Spendengelder, Fördergelder |
| Ziele | Epidemiologie | Medikamentennutzen | Epidemiologie, Forschung |
| Zielpopulation | > 80% | Fallzahlkalkulation | > 80% |
| Dauer | Unbegrenzt | Zeitlich befristet | Unbegrenzt |
| Grundlage der Datendokumentation | Gesetz | Vertrag | Freiwillige Selbstverpflichtung |

Mit Ausnahme der gesetzlichen Register **keine Kernaufgabe** der Behandler!

Ziele und Wege der Evidenzgenerierung

Rolle der Patientenregister ?

Pharmakovigilanz

Langzeitbeobachtung bzgl. Sicherheit und Effektivität

Meldesystem bzw. **Register-basierte PMV**

Zulassungsentscheidung und Nutzenbewertung

Sicherheit und Effektivität eines Medikamentes

Goldstandard: Randomisierte kontrollierte Studie (RCT) **im Register**

Alternativen: **Register-basierte Studien oder Nachbildung klinischer Studien im Register**

Klinische Studien und Patientenregister

Klinische Studien- RCT- „Study world“

- Ein-/Ausschlußkriterien
 - Teilnahmebereitschaft der Patienten
 - Variable an Fragestellung orientiert
 - Zeitpunkte an Fragestellung orientiert
 - Vollständigkeit – vertraglich geregelt
 - Datenqualität einzufordern/Monitoring
 - Datenhoheit beim pU
-
- Fallzahl von stat. Analyse abhängig
 - Prospektive Erfassung
 - Limitierter Zeitraum
 - Finanzierung ! - Sponsor (pU)

Patientenregister „Real world“

- Gesamtkohorte (*Kontrollgruppe*)
 - Einwilligung zu Datenverarbeitung
 - Variable an klin. Praxis orientiert
 - Zeitpunkte an klin. Praxis orientiert
 - Vollständigkeit – klin. Praxis
 - Datenqualität einzufordern
 - Datenhoheit beim Register (Aggregiert)
-
- Fallzahl des Registers
 - Retrospektive/prospektive Erfassung
 - Langzeitdokumentation
 - Basisfinanzierung ? – Vereine, Stiftungen

Patientenregister und klinische Studien **Pro**

Klinische Studien- RCT- „Study world“

- Ein-/Ausschlußkriterien
 - Teilnahmebereitschaft der Patienten
 - **Variable** an Fragestellung orientiert
 - **Zeitpunkte** an Fragestellung orientiert
 - **Vollständigkeit** von Protokoll abhängig
 - Datenqualität einzufordern
 - Datenhoheit beim pU
-
- Fallzahl von stat. Analyse abhängig
 - Prospektive Erfassung
 - Limitierter Zeitraum
 - Finanzierung ! - Sponsor (pU)

Patientenregister „Real world“

- **Gesamtkohorte** (*Kontrollgruppe*)
 - Einwilligung zu Datenverarbeitung
 - Variable an klin. Praxis orientiert
 - Zeitpunkte an klin. Praxis orientiert
 - Vollständigkeit – klin. Praxis
 - Datenqualität einzufordern
 - Datenhoheit beim Register (Aggregiert)
-
- Fallzahl des Registers
 - **Retrospektive/prospektive** Erfassung
 - **Langzeit**dokumentation
 - Finanzierung ? – Vereine, Stiftungen

EMA - Dialog über Nutzung von Patientenregistern

EMA-Dialog zur Nutzung von etablierten Patientenregistern für Pharmakovigilanz

(*Initiative for patient registries* – 2014) ^{1, 2}

- PRO: Rasche Verfügbarkeit eines existierenden, langfristig angelegten Expertennetzwerkes
- PRO: Synergie statt Parallelstrukturen

Workshop zur Nutzung von Patientenregistern (2017-2018; *als Beispiel Mukoviszidose 14.06.2017* ²)

- Gegenseitiges Verständnis der Möglichkeiten, Grenzen und Anforderungen
- „GOVERNANCE, HARMONIZED DATA ELEMENTS, DATA QUALITY“
z.B. krankheitsspezifische versus alle AE/Medikamente, AE-Meldepflicht
- Impulse für Einführung weiterer Variablen und Dimensionen (u.a. Lebensqualität und Schwangerschaft)

- Quellen:
- 1 <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/patient-registries>
 - 2 https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-patient-registries-workshop_en.pdf
 - 3 https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-cystic-fibrosis-registries_en.pdf

EMA - Dialog über Nutzung von Patientenregistern



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 September 2018
EMA/CHMP/SAWP/622564/2018
Product Development and Scientific Support Department

Qualification Opinion on The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR) and CF Pharmacoepidemiology Studies

Grundlagen:

- Jährlicher Datensatz
- Aggregierter Datensatz
- KH-spezifische Medikation
- KH-spezifische Komplikationen
- Kompatibel mit Einverständnis

Optimierungsperspektive:

- Europäisches Vorgehen
- Datenqualität
- Zeitachsen

Quelle: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/qualification-opinion-european-cystic-fibrosis-society-patient-registry-ecfspr-cf-pharmaco_en.pdf

EMA - Dialog über Nutzung von Patientenregistern



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 September 2018
EMA/CHMP/SAWP/622564/2018
Product Development and Scientific Support Department

Qualification Opinion on The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR) and CF Pharmacoeconomics Studies

- Klares Signal an Pharmaindustrie zur Zusammenarbeit mit qualifizierten Partnern
- Klares Signal an Registerbetreiber zur Optimierung der Strukturen und Datenqualität

Quelle: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/qualification-opinion-european-cystic-fibrosis-society-patient-registry-ecfspr-cf-pharmaco_en.pdf

Erfahrungen aus Pharmakovigilanzstudien

Seither multiple nationale und internationale PMV-Studien z.B. in der Indikation Mukoviszidose

EUPAS43022, EUPAS20990, EUPAS30550

Ausschließlich sekundäre Datennutzung (nicht-interventionelle Studie)

keine zusätzlichen Variablen

kein zusätzliches Einverständnis

Kontrollgruppen

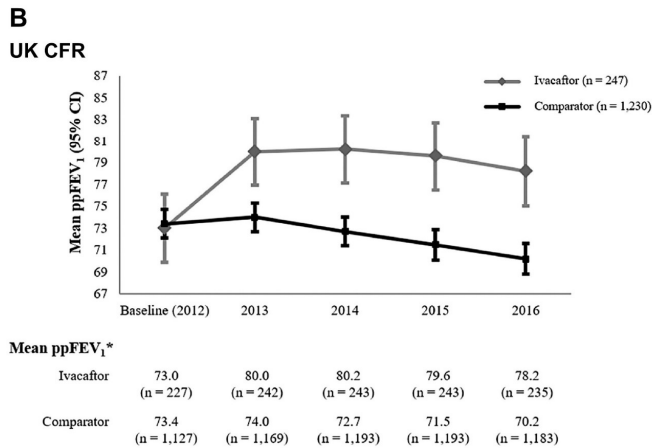
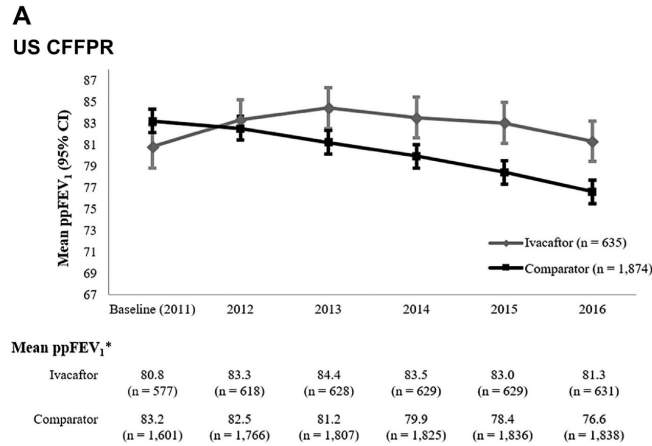
Vergleichbarkeit

Simultan vs. historisch

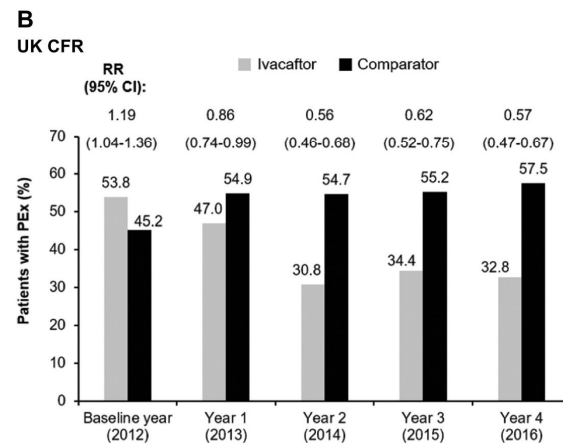
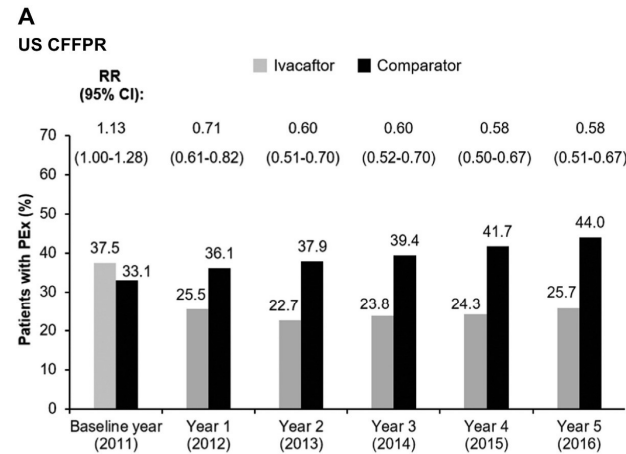
Störfaktoren

Matchingkriterien

Patientenregister und Pharmakovigilanz - Beispiel



Quelle: Volkova N et al. Journal of Cystic Fibrosis 2020; 68-79



Ivacaftor bei Mukoviszidose und Gatingmutationen US/UK Mukoviszidose-patientenregister (EMA- PASS)

➤ Vergleichbare signifikante Ergebnisse + mittelfristige Ergebnisse

➤ Unterschiedliche Ausgangssituation + Effektstärke

➔ Übertragbarkeit auf Nutzenbewertung in Deutschland ?

Versorgungsnahe Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung (Rapid-report A19-43; 2020)

Studiendesign und Datenerhebung:

Vergleich zwischen neuen Arzneimitteln und vom G-BA bestimmter zweckmäßiger Vergleichstherapie

Datenerhebung in Patientenregister gegenüber ePA bzw. KBV-Daten auf absehbare Zeit realistischer

Versorgungsnahe vergleichende Studien ohne Randomisierung

Qualitätsanforderungen an die Datenerhebung

Studienprotokoll inkl. Analyseplan

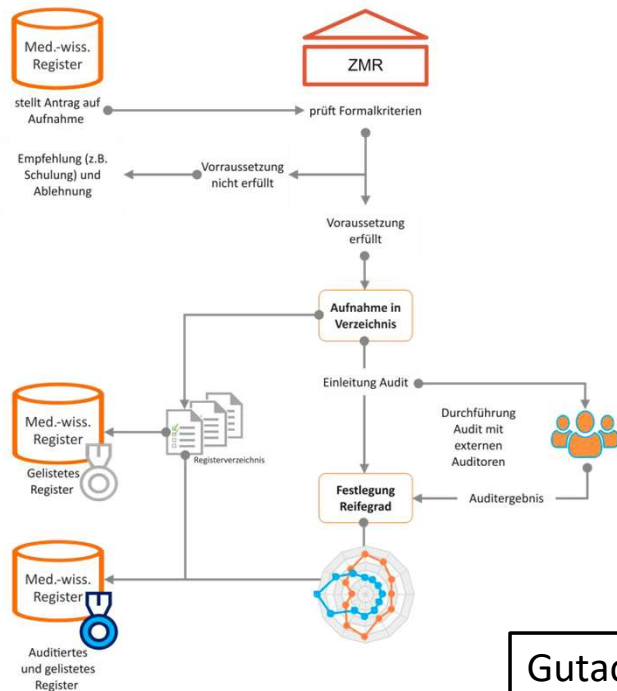
Adjustierung für Confounder

Versorgungsnahe vergleichende Studien mit Randomisierung

Geringerer Aufwand/Fallzahl bei Wegfall der Adjustierung

https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnahe-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf

Pragmatische Studien in D mit Registern



II. Aufgaben des G-BA zur Planung und Beauftragung essentieller Register

- Beitrag der Register zur Bewertung von Diagnose- und Therapieverfahren, ggf. perspektivisch zur Kosten- und Nutzenbewertung von Arzneimitteln
- z. B. neuer § 35d SGB V und Folgeänderung der G-BA-Verfahrensordnung zur Aufgabenerweiterung des G-BA:
 - bestehende Register zur Studiendurchführung zu beauftragen
 - bestehende Register zu erweitern
 - Empfehlungen zur Weiterentwicklung der Registerlandschaft: übergreifend strukturell notwendige Register einrichten / vorzuhalten, z. B. Mortalitätsregister
 - Bürokratiekostenermittlung → Empfehlung zur Automatisierung
 - Beteiligung des G-BA an einer dauerhaften Finanzierungslösung für essentielle Register

Abbildung 36: Infobox Handlungsempfehlung II Erweiterung der Aufgaben des G-BA

Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit, 2021

Quelle: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/REG-GUT-2021_Registergutachten_BQS-TMF-Gutachtenteam_2021-10-29.pdf

Anwendungsbegleitende Datenerhebung

Ziel:

Erhebung von klinischen Routinedaten zur Nutzenbewertung von Zolgensma® bei spinaler Muskelatrophie in Deutschland

Design:

Non-interventional, non-randomized Studie auf der Basis einer sekundären Datennutzung aus dem SMARTCare Register.

Studienprotokoll (GBa – pU – Register) – Prospektiv vs historische Kontrolle

Bestehendes Register (SMARTCare Register vom GBa hierzu qualifiziert)

Dokumentationsverpflichtung durch den GBa (ab 01.Feb 2022; Zulassung 01.Jul 2020)

Abschlussbericht 2027



Quelle: <https://www.g-ba.de/studien/abd/zolgensma/>

RCT in Patientenregistern ?!



Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Ole Fröbert, M.D., Ph.D., Bo Lagerqvist, M.D., Ph.D., Göran K. Olivecrona, M.D., Ph.D., Elmir Omerovic, M.D., Ph.D., Thorarinn Gudnason, M.D., Ph.D., Michael Maeng, M.D., Ph.D., Mikael Aasa, M.D., Ph.D., Oskar Angerås, M.D., Fredrik Calais, M.D., Mikael Danielewicz, M.D., David Erlinge, M.D., Ph.D., Lars Hellsten, M.D., Ulf Jensen, M.D., Ph.D., Agneta C. Johansson, M.D., Amra Käregren, M.D., Johan Nilsson, M.D., Ph.D., Lotta Robertsson, M.D., Lennart Sandhall, M.D., Ivar Sjögren, M.D., Ollie Östlund, Ph.D., Jan Harnek, M.D., Ph.D., and Stefan K. James, M.D., Ph.D.

Multizentrische, multinationale (SE, DK, IS), prospektive, randomisierte, kontrollierte, open-label Studie

Schwedisches Koronarangiographie und Angioplastie Register (Nationales Qualitätsregister)

7244 mit STEMI randomisiert bzgl. Thombusaspiration

Primärer Endpunkt: Tod nach 30 Tagen

Sekundäre Endpunkte: u.a. Re-Myokardinfarkt (30 Tage)

Ergebnis: Kein Unterschied

Patientenregister und RCT

Literaturreview (Karantsios B et al. Trials (2020): 552)

Zeitraum 1996-2017

17 Registerbasierte RCT publiziert – multizentrisch

Krankheitsregister (n=8), Therapieregister (n=8), Gesundheitssystem (n=1)

USA (n=8), Schweden (n=4), Dänemark (n=2), Australien (n=1), Italien (n=1), Niederlande (n=1)

Alle Investigator-Initiated Trails !

Indikationen: Herzerkrankungen (n=8), ungeimpfte Kinder (n=6), Krebserkrankung (n=2), Intensivstation (n=1)

Interventionen: Chirurgisch (n=4), Nicht-chirurgisch (n=2), medikamentöse Therapie (n=2)

Open-label

Patientenregister und RCT

Erfolgsfaktoren

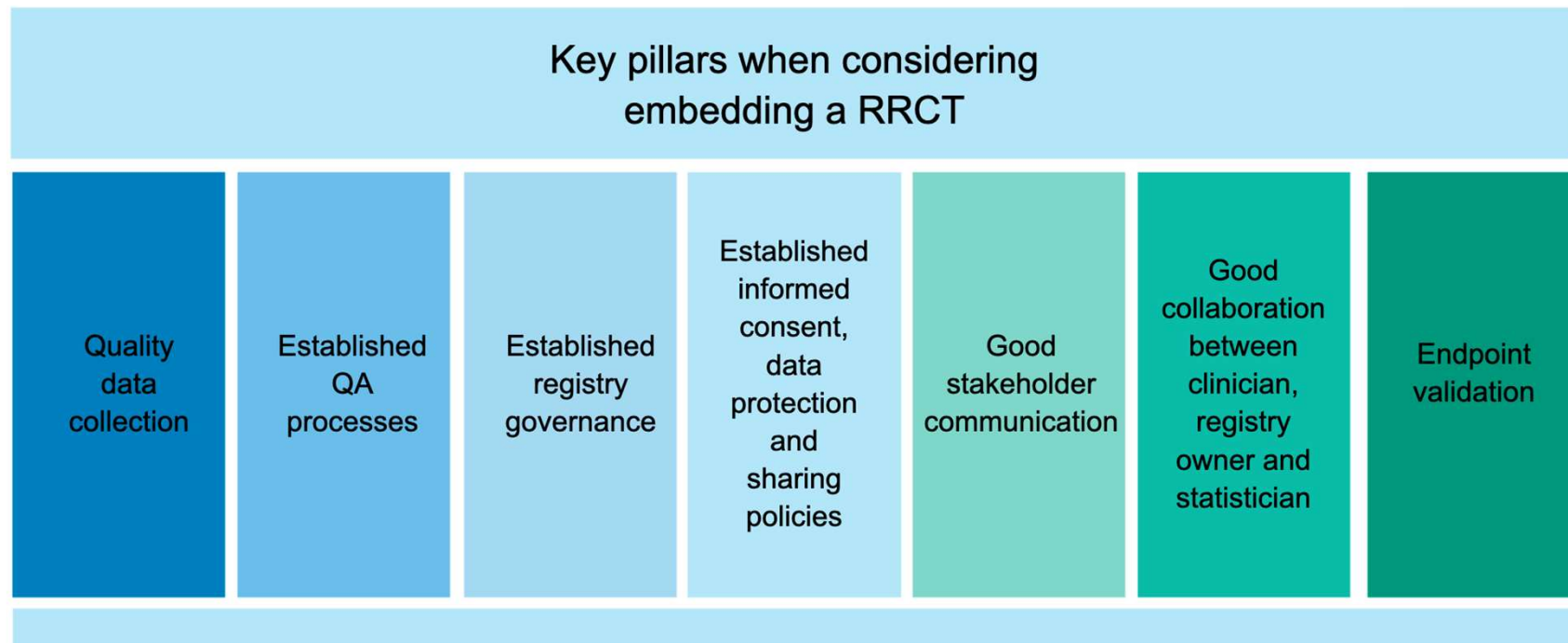
- Existierendes, qualitätskontrolliertes Patientenregister
- Datalinkage u.a. mit Sterberegister

- Zwei verfügbare Therapieoptionen mit kontroverser Datenlage
- Offene Fragestellung für Behandler und Patienten
- Therapieabweichung im Interesse des Patienten
- Hohe Rekrutierungsrate

- Endpunktauswahl auf Basis existierende Registervariablen („breit, nicht tief“ vs „schmal und tief“)

- 1 Jahres Follow-UP Daten anhand des Registers (Lagerqvist B et al. N Engl J Med 2014; 371:1111-1120)

Patientenregister und RCT

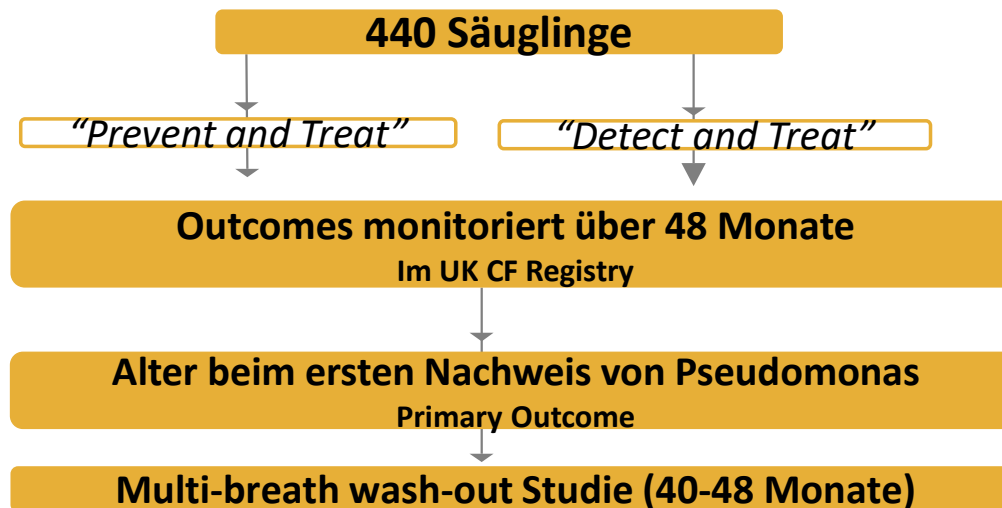


Quelle: Doherty D et al, BMJ Open 2023: e068057

Patientenregister und RCT – CF START (UK)

Frage: Sicherste und effektivste Antibiotikabehandlung bei diagnostizierten Menschen mit Mukoviszidosepatienten (MmM)
Frühzeitige Besiedlung der Lunge mit Staphylokokken – Prophylaktische Therapie oder Behandlung bei Nachweis ?
Führt eine prophylaktische staphylokokkenwirksame Antibiose zu einer frühzeitigen Pseudomonas aerg.-Infektion ?

Methode Randomisierte, kontrollierte, open-label Interventionsstudie; Randomisierung und Dokumentation des Outcome im UK CF Registry



Einschluß 2016-2023
64 Studienzentren in UK
Einschluß von 484 MmM
Studienreport vsI 2027

“low risk” CTIMP trial

<https://www.cfstart.org.uk>

Patientenregister und RCT

Pragmatische Studien in D – – AMG/GCP-V?!

Klinische Prüfung nach §4 Abs 23 AMG:

„jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen.“

Prüfpräparat GCP-V §3 (3)

„...Darreichungsformen von Wirkstoffen oder Placebos, die in einer klinischen Prüfung am Menschen getestet oder als Vergleichspräparate verwendet Hierzu gehören Arzneimittel, die nicht zugelassen sind, und **zugelassene Arzneimittel**, wenn diese im Rahmen einer klinischen Prüfung am Menschen in einer anderen als der zugelassenen Darreichungsform oder für ein nicht zugelassenes Anwendungsgebiet oder **zum Erhalt zusätzlicher Informationen über das zugelassene Arzneimittel eingesetzt werden**“.

Genehmigung durch die Bundesoberbehörde und Bewertung durch die Ethik-Kommission

Nicht-kommerzielle vs kommerzielle klinische Prüfungen

Patientenregister als Basis für eine Studiengenerierung anstelle von RCT ?

RCT nicht immer möglich (Seltenerer Erkrankungen, Kombinationstherapien, Absatzstudien, Sponsor)

RCT nicht immer auf Gesamtkohorte zu übertragen (enge Einschluß-/Ausschlußkriterien)

Trial emulation auf der Basis einer RCT bzw. einer hypothetischen RCT

RCT DUPLICATE Initiative (<https://www.rctduplicate.org/>)

Target trial Protokoll

Trial emulation Protokoll

Statischer Analyse Plan

Reporting

Retrospektiv/Prospektiv

Trial emulation – Beispiel Mukoviszidose

Sekretolytische Therapie bei Mukoviszidose

DNase , Hypertone Kochsalz

Keine Add-on Studien

UK-CF- Register (Beobachtung 2007-2017)

Alter ≥ 6 Jahre

5 Jahresverlauf

Assignment strategy statt Randomisierung

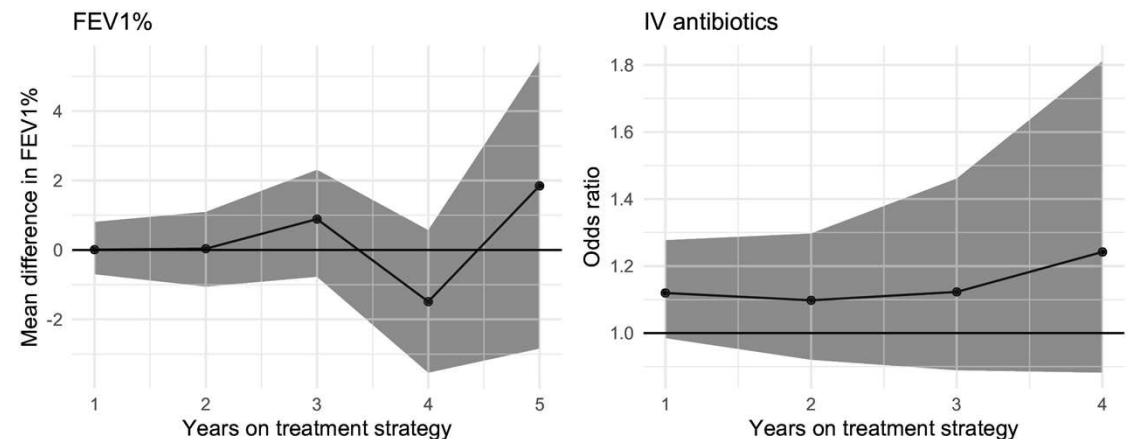
Therapieänderung nach Start

4498 Patienten eingeschlossen

Endpunkte

Lungenfunktionsveränderung

IV antibiotische Therapie



Kein Zusatznutzen einer add-on Therapie von hypertoner Kochsalzlösung bei Inhalation von DNase

Quelle: Granger E, Davies G, Keogh RH. Thorax 2023;78:1011–1018.

Trial emulation – Beispiel Mukoviszidose

Antinflammatorischer Effekt von Azithromycin (6 Mon-Studien) - Langzeiteffekt?

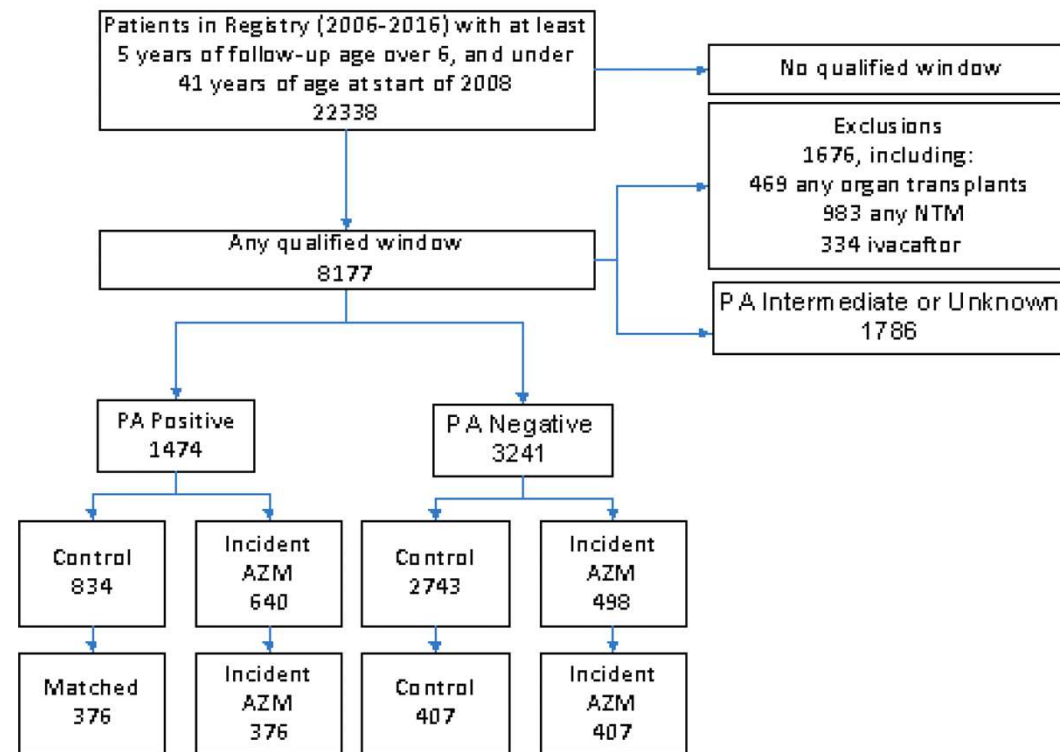
Klinische Studien (6 Mon Dauer)

Pseudomonas Infektion (PSA)¹:
 Pulmonale Exazerbationen (PEX) ↓, FEV1% pred ↑,
 PSA-negative Patienten²: PEX ↓, FEV1%pred →

¹ Saiman L. et al., Jama 2010: 1707 ² Saiman L. et al, Pediatr

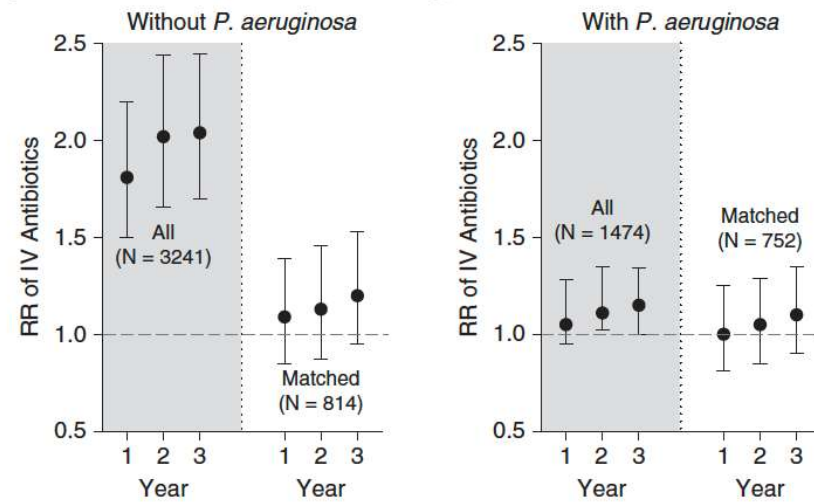
Registerdaten bei chron PSA: 2019:

USA : 63,4% bei Patienten ≥ 6 Jahren
 UK: 67,9% bei Patienten
 D: 38,7% bei Erwachsenen und 17,6% 6-18jährigen

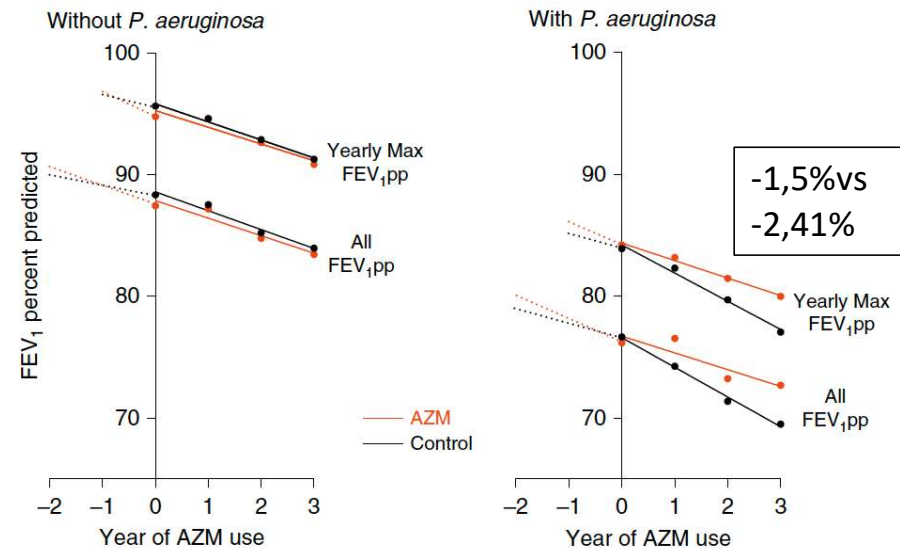


Nicols DP et al, Am J Respir Crit Care Med 2020: 430.

Kein Einfluss auf
Pulmonale Exazerbationen
(IV Antibiose)



Einfluss auf Abfall des
FEV₁%pred nur bei
Pseudomonas aeruginosa



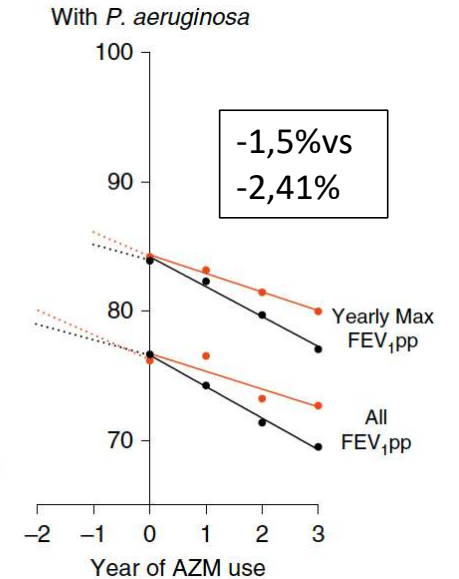
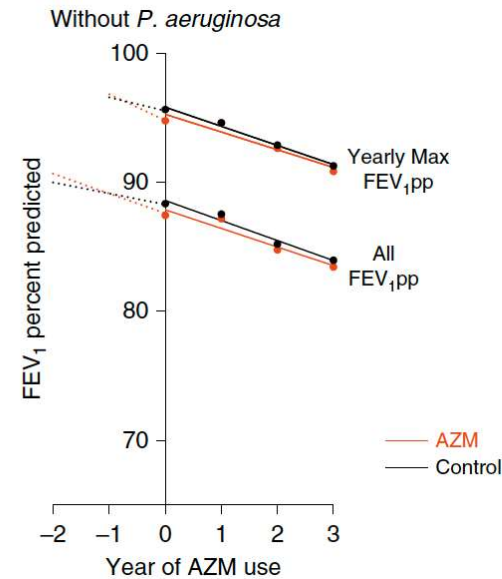
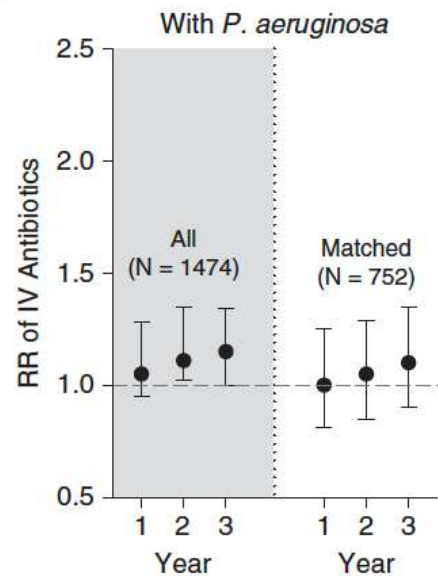
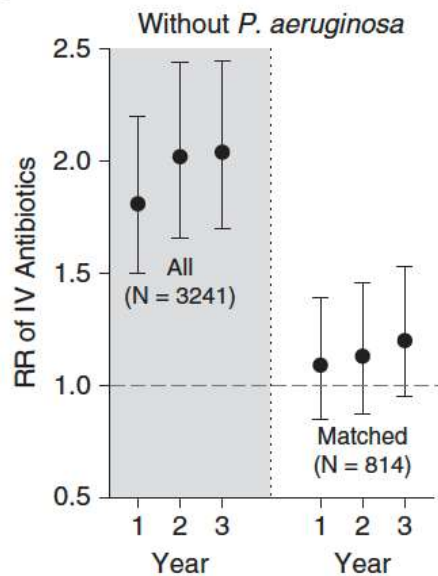
Trial emulation – Beispiel Mukoviszidose

Kein Einfluss auf Pulmonale Exazerbationen

(IV Antibiose)

Einfluss auf Abfall des FEV1%pred

nur bei Pseudomonas aeruginosa



Patientenregister – Was können wir leisten?

- Hohe Abdeckung (Zentren und Patienten)
- Beispiel: Deutsches Mukoviszidose-Register 2022¹,
 - 85 Zentren, 6973 Patienten, > 80% aller Pat. in D
- Kontrollgruppen (nicht behandelt, historische Daten)
- Besuchsbezogene Dokumentation
- Krankheitsrelevante Endpunkte und Variable
- Möglichkeiten Variable zu ergänzen
- Breites Patienteneinverständnis/Datenschutzkonzept vorhanden
- Datenqualitätsstandards (incl. Vor-Ort-Monitoring)
- Studienmodule
- Abgleich mit anderen Datenbanken ?!



Quelle: Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2022 <https://www.muko.info/angebote/qualitaetsmanagement/register/cf-einrichtungen/berichtsband>

Patientenregister – Kontrollierte Studien

Evidenz aus klinischen Studien

Forderung der Behörden

Verpflichtung der pU gegenüber Behörden

Qualifizierung von Patientenregistern für kontrollierte Studien

Hoher Kosten- und Ressourcenaufwand für Registerbetreiber

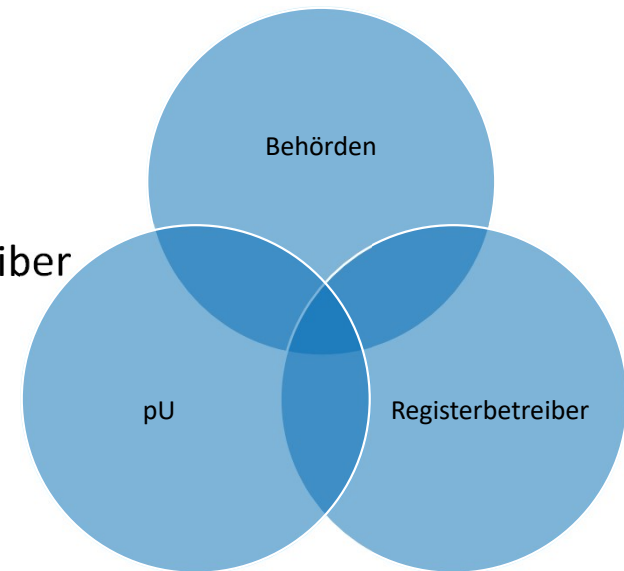
Dreiecksbeziehung

Behörden pU Register

Ziel: Dreiecksbeziehung

Gegenseitiges, frühzeitiges Verständnis über Ziele und

Limitationen



Fazit:

Patientenregister können/wollen zur Evidenz beitragen

Qualifikation der Register wichtiges Signal für pU

Früher Dialog zwischen Patientenregister, G-BA/IQWiG und pU notwendig

Endpunkte, Erfassung und Auswertung

Patienten-relevante Endpunkte

Qualitätskriterien

Dokumentationsgrundlage und Finanzierung

langfristiger, qualitätskontrollierter, unabhängiger Patientenregister