

Therapiesicherheit als Interessenschnittpunkt von Patienten, Aufsichtsbehörden und Industrie – Erfahrungen des MS-Registers –

Alexander Stahmann

MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V.

Berlin, den 14. Mai 2025

Disclosures

Alexander Stahmann hat keine persönlichen finanziellen Interessen offenzulegen, außer dass er die Leitung des deutschen MS-Registers innehat. Dieses erhält (Projekt-) Finanzierungen von einer Reihe von öffentlichen und unternehmerischen Sponsoren, darunter zuletzt:

- Innovationsfond (G-BA),
- Deutsche Rentenversicherung,
- DMS Stiftung,
- DMSG Bundesverband,
- DMSG Landesverband Thüringen,
- Bristol Myers Squibb,
- Merck Healthcare Germany GmbH,
- Novartis Pharma GmbH,
- Roche Pharma AG and
- TG Therapeutics

Register in regulatorischen Prozessen



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 May 2017
EMA/180341/2017
Inspections, Human Medicines, Pharmacovigilance and Committees Division

Patient Registry Initiative- Strategy and Mandate of the Cross-Committee Task Force

EMA Initiative

Report on Multiple Sclerosis Registries - Workshop 7 July 2017

Patient Registry Initiative

Quellen: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/patient-registry-initiative-strategy-and-mandate-cross-committee-task-force_en.pdf;
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en.pdf

3. Methods and processes

Guideline on registry-based studies

3.1. Differences between a registry-based study and a patient registry

Important methodological differences between a registry-based study and a registry are summarised in the Table below. The principles outlined in the Table are further explained in Chapters 3.3 to 3.9 for the registry-based studies and in the Annex for the patient registries.

Topics	Registry-based study	Patient registry
1. Definition	Investigation of a research question using the data collection infrastructure or patient population of one or more patient registries.	Organised system that collects uniform data (clinical and other) to identify specified outcomes for a population defined by a particular disease, condition or exposure
2. Duration of follow-up	Timelines driven by the study objectives, the collection/extraction and analysis of the relevant study data.	Timelines driven by schedules for data collection and any anticipated data analyses which prompted the registry.
3. Patient enrolment	Defined by research objective(s) and may include a subset of a registry population ; in case of a clinical trial, allocation to treatment arm (e.g. with randomisation) is to be documented; generalisability of the study results to be documented.	Aimed at enrolment of all patients with the particular disease or condition ; generalisability of registry data to be documented.
4. Data collection	Restricted to what is needed by the research question including data on potential confounders and effect modifiers; collection of additional data not routinely collected in the registry may be required; if such additional data includes subject monitoring outside the terms of the SmPC and normal clinical practice, the legislation for clinical trials may apply; study may involve primary data collection in addition to secondary use of data.	Data collected based on the purpose of the registry; agreed core set of data elements to be collected with documented definitions, coding system and data entry procedures; data collected for the purpose of a registry can involve primary collection of data or secondary use of data.

Veränderung in den PASSes durch die veränderten Vorgaben

msregister

„früher“

- PU-initiierte Studien
- idR. 1-armig
- Primärdatenerfassung für die Studien
- z.T. hohe Incentivierung für die Zentren

„heute“

- PUs suchen früh Kontakt zu Patientenregistern
- Studienprotokoll mit Vergleichsgruppen
 - Prüfpräparat
 - Alle Präparate der Wirkstoffgruppe o. Darreichungsform
 - Alle zugelassenen Therapien
- **Wechsel zwischen den Armen sind (eingeschränkt) möglich**
- Aufwendige statistische Analysen u.a. mit Propensity Score Adjustierung/Matching

Analysen belegen, dass AWB das Ordnungsverhalten von Ärzten verändern können (3). So zeigte eine aktuelle Untersuchung, dass Ärzte, die an einer AWB teilnehmen, das entsprechende Arzneimittel während der Studie und im Jahr danach signifikant häufiger verschreiben (13). Dieses Ergebnis wirft Fragen auf hinsichtlich des rein beobachtenden Charakters von AWB. Auch die Vorgänge um **Daclizumab** (Zinbryta®, Biogen), das im Jahr 2016 zur Behandlung der schubförmig verlaufenden Form der Multiplen Sklerose (MS) zugelassen wurde, weisen auf eine Veränderung des Ordnungsverhaltens durch AWB hin. Nur eineinhalb Jahre später wurde das Arzneimittel wegen schwerer und teils tödlich verlaufender Nebenwirkungen vom Markt genommen. Zur Einführung von **Daclizumab** zur Behandlung der MS versuchte der pharmazeutische Unternehmer trotz eines laufenden Risikobewertungsverfahrens mithilfe einer AWB rasch einen größeren Marktanteil zu erlangen. Die AWB wurde nur in Deutschland durchgeführt, sodass die weit überwiegende Zahl der Patienten, die in Europa **Daclizumab** erhielten, aus Deutschland kam: **2890 Patienten im Vergleich zu 400 Patienten, die aus dem restlichen Europa stammten. Mindestens sieben Todesfälle wurden mit der Anwendung von Daclizumab in Zusammenhang gebracht, die meisten davon in Deutschland** (14).

Quelle: Deutsches Ärzteblatt 2020; 117: A 1380-1381

Ablauf einer registerbasierten PASS

1. Einbindung in der Erstellung des Protokolls
 2. Genehmigung Protokoll durch PRAC
 3. Abstimmung/Erstellung SAP
 4. Jährliche Berichte
 5. Interimsreport(e)
 6. Finaler Bericht
- idR. Keine zusätzliche prospektive Datenerhebung
 - Förderierte Analysen \neq Pooling
 - Langfristiges Commitment
 - 5-10 Jahre oder länger
 - Start der PASS oft erst mit einigem Zeitverzug zum Markteintritt, aber retrospektive Analyse aller Daten ab Markteintritt

Ersetzen PASSes die Spontanmeldungen?

- Nein, denn:

Ein-/
Ausschlusskriterien
der PASS

Zeitverzug
zwischen Event
und Analyse
(Interim/Final)

nur Outcomes of
Interest in den
PASSes

Warum machen wir dann PASSes?

- Der reine Vergleich von Spontanmeldungen gibt nur begrenzte Einblicke in den jeweiligen Fall
- Register bilden u.a. mit gematchten Kohorten den **nötigen Kontext** ab
- **Einzigste mir bekannte Form der Langzeitverpflichtung an PUs die Register zu unterstützen und für ihre kontinuierliche Arbeit zu bezahlen.**

In Ermangelung belastbarer Daten zur MS in Deutschland initiierte die DMSG im Jahr 2001 das deutschlandweite **MS**-Register um:

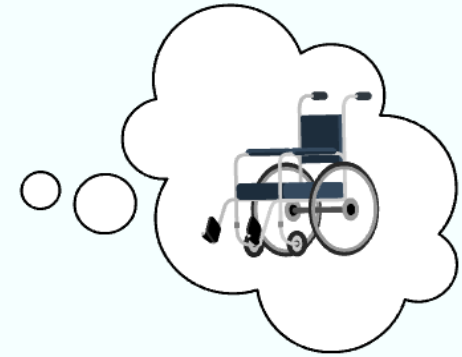
verlässliche Daten zur MS zu erfassen

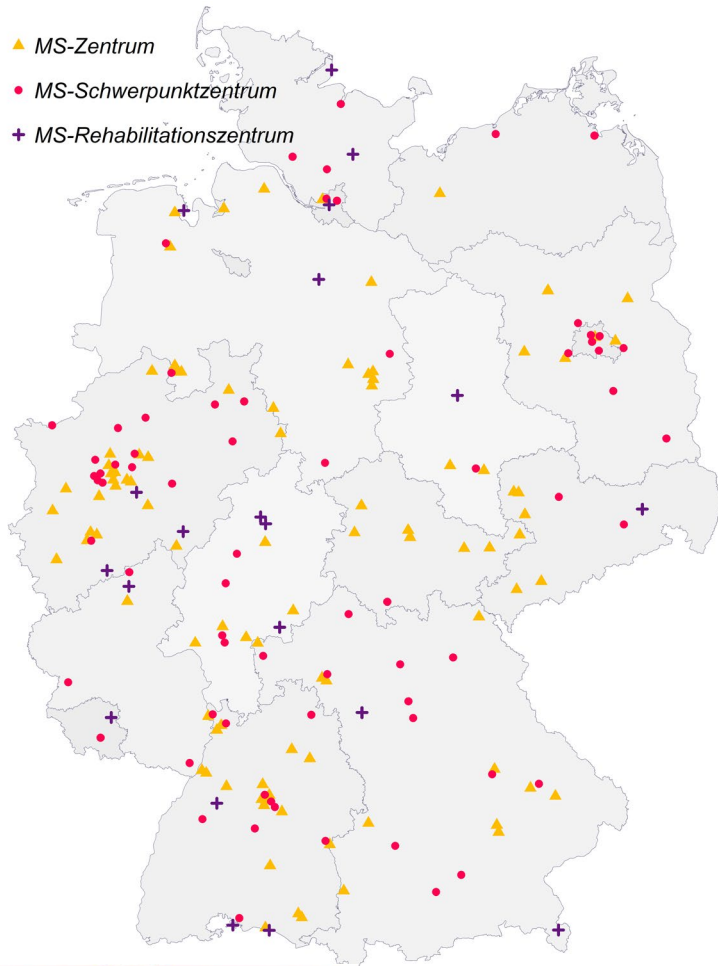


Wissenslücken hinsichtlich der MS und der Versorgungssituation zu schliessen



die Behandlungs- und Versorgungssituation von MS-Patienten zu verbessern





- ▲ MS-Zentrum
- MS-Schwerpunktzentrum
- + MS-Rehabilitationszentrum

Partner des Registers

Gefördert durch: **msregister**

