

Potenziale und Herausforderung von Registerdaten am Beispiel des MS-Registers der DMSG als Plattform für die (Versorgungs)forschung

Alexander Stahmann

Ich habe keine persönlichen finanziellen Interessen offenzulegen, außer dass ich die Leitung des deutschen MS-Registers innehabe. 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,
- Sanofi,
- TG Therapeutics

(R)CTs vs. Register vs. Kohorten vs. Abrechnungsdaten

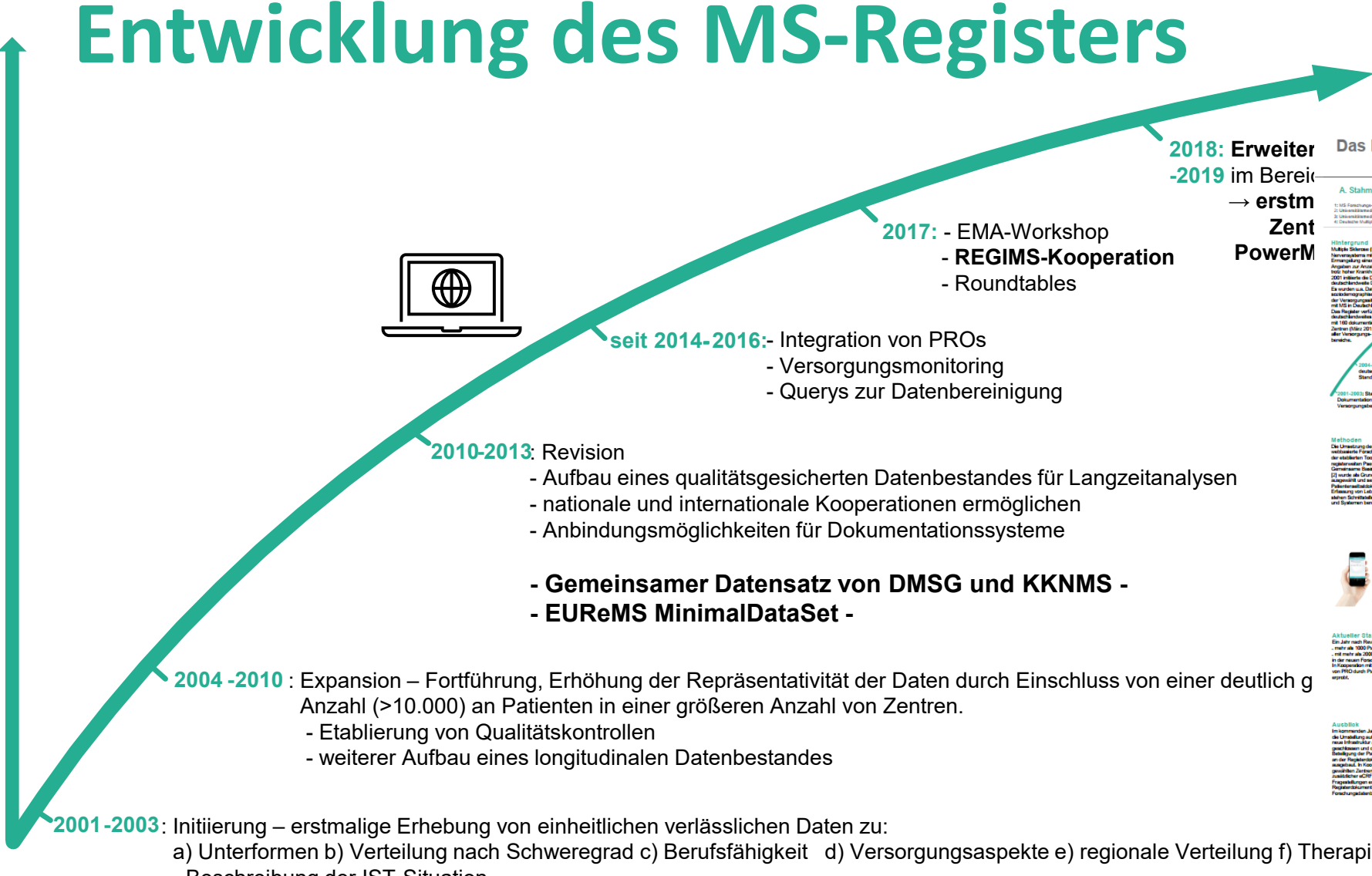
(R)CTs

(randomisierte)kontrollierte Studien

- Strikte Ein-/Ausschlusskriterien
- Vergleichsgruppe(n)
- Intensive Daten- und Biomaterialerhebung (Beobachtungsplan)
- Verblindung (optional)
- Randomisierung (optional)
- SDV (optional)
- DDE (optional)
- Monitoring (optional)
- Begrenzte Lauf-/Beobachtungszeit
- Starke Regulierung

Entwicklung des MS-Registers

Primäre Finanzierung durch die DMS-Stiftung und DMSG-BV Unterstützung durch die Pharmaindustrie



Das MS-Register der DMSG als Plattform für die MS-Forschung

A. Stahmann^{1,2}, K. Buckow³, D. Ellenberger³, M. Lee³, C. Meyer¹, D. Pitschnau-Michel^{1,4}, M. Mai¹

¹ MS Forschung und Registerentwicklung eGmbH, Hannover
² Universitätsklinik Göttingen, Institut für Neurologische Diagnostik, Göttingen
³ Universitätsklinik Göttingen, Institut für Neurologische Diagnostik, Göttingen
⁴ Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Berlin (e-mail: a.stahmann@msregister.de)

Hintergrund
Multiple Sklerose (MS) ist eine Autoimmunerkrankung des zentralen Nervengewebs, bei der das myelinisierte Nervenfasergewebe zerstört wird. Die Erkrankung ist eine der häufigsten Ursachen für Invalidität. In Deutschland leben ca. 250.000 Menschen mit MS und einer Vervielfachung der Anzahl der Betroffenen ist zu erwarten. Bis heute ist auf neurobiologischer Ebene noch wenig über die Entstehung und das Fortschreiten der Erkrankung bekannt. Die Erfassung von Daten über den Krankheitsverlauf ist daher von zentraler Bedeutung für die Erforschung von Ursachen und für die Entwicklung von Therapien. Das MS-Register der DMSG ist ein Register, um einheitliche, hochwertige Daten zu sammeln. Es werden u.a. Daten zu Verlaufsformen, Behandlungsmethoden, Patienten und der Versorgungsstruktur der Patienten mit MS in Deutschland erfasst. Das Register verfügt über ein elektronisches Datenbanksystem mit 100.000 Datensätzen (Stand: 2018) und ist mit 100.000 Patienten (Stand: 2018) der Versorgungsbereiche.

Ziele
Ziel der 2013 durchgeführten Revision war es, das Register langfristig und mehrdimensional auszubauen. Ziel der Gründung des Registers ist die Erfassung von Daten über den Krankheitsverlauf und die Entwicklung von patientenreport outcomes (PRO) als ein Bestandteil gewonnen.

Fragestellung
Im Zuge der Revision wurde ermittelt, wie das Register zukünftige Fragestellungen optimal integrieren und so als Plattform für MS-Forschungsprojekte zur Verfügung stehen kann.

2014-2016: Ausbauphase – Ausweitung der Dokumentation auf mehr als 100 Zentren aller Versorgungsbereiche – Standardisierte Qualitätsprüfungen

2017-2018: Startphase – Grundlagen für die einheitliche Dokumentation der MS werden mit 100 Zentren verschiedener Versorgungsbereiche geschaffen

2019-2020: Revisionsphase – Revidierung des Registers und der Infrastruktur – Gemeinsamer Datensatz von DMSG und KKNMS (2) – webbasierte Dokumentationssoftware

Methoden
Die Umsetzung der Revisionsphase wurde durch eine wissenschaftliche Projektgruppe und eine Arbeitsgruppe der DMSG koordiniert. Die Revisionsphase wurde in drei Phasen unterteilt: 1. Revisionsphase 2. Revisionsphase 3. Revisionsphase. Die Revisionsphase wurde in drei Phasen unterteilt: 1. Revisionsphase 2. Revisionsphase 3. Revisionsphase.

Ergebnisse
Es wird ein modulares Datenmodell verwendet, welches die Dokumentation des Krankheitsverlaufs über verschiedene Versorgungsbereiche hinweg unterstützt und den Patienten in die Dokumentation einbindet. Für spezifische Forschungsfragen können mit patientenreport outcomes (PRO) eine individuelle Erfassung von Daten in eigenen ePROs realisiert werden, die sich nahtlos in die Registerdatenbank integrieren.

Aktueller Stand
Ein Jahr nach Revisionsphase:
- mehr als 100 Zentren
- mehr als 100.000 Patienten
- mehr als 100.000 Datensätze (Stand: 2018)
- in der neuen Forschungsdatenbank (ePRO) sind die Daten der Patienten mit MS erfasst und die Erfassung von PRO durch Patienten mit Hilfe einer App möglich.

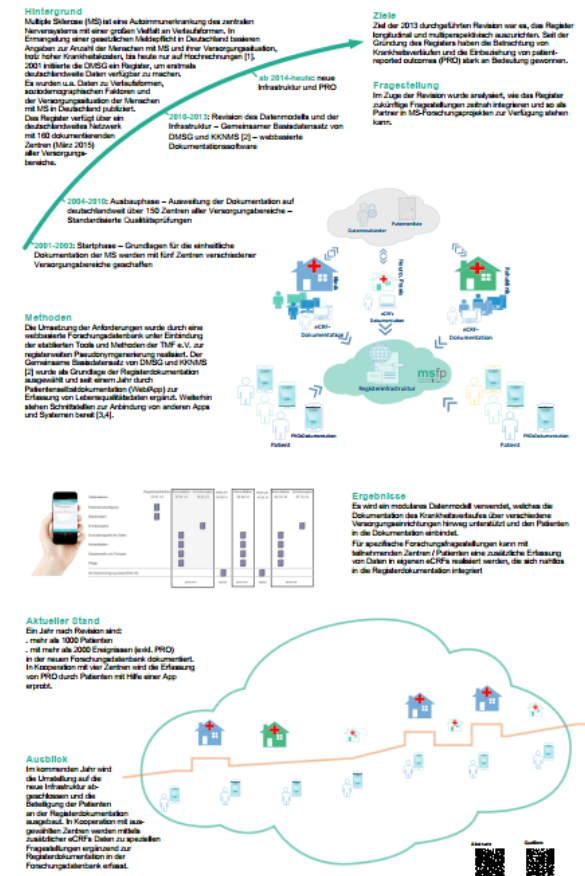
Ausblick
Im kommenden Jahr wird die Umsetzung der Revisionsphase fortgesetzt. Es werden mehr als 100 Zentren in die Dokumentation einbezogen. Die Dokumentation wird weiter ausgebaut und die Dokumentation wird weiter ausgebaut.

PRAXISERFAHRUNG: MS-REGISTER ALS PLATTFORM FÜR DIE FORSCHUNG

Das MS-Register der DMSG als Plattform für die MS-Forschung

A. Stahmann^{1,2}, K. Buckow², D. Ellenberger³, M. Lee², C. Meyer¹, D. Pitschnau-Michel^{1,4}, M. Mai⁴

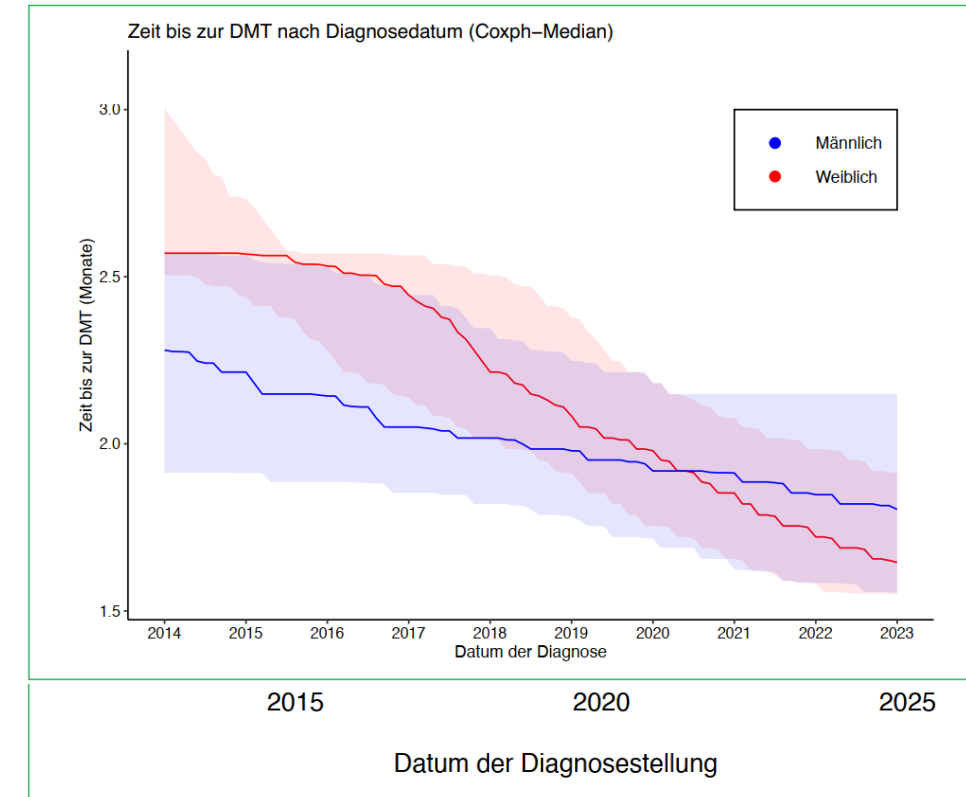
¹ MS-Forschungs- und Projektentwicklung GmbH, Hannover
² Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Medizinische Informatik, Göttingen
³ Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Medizinische Statistik, Göttingen
⁴ Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V., Hannover



- **Analysen** zu spezifischen Fragestellungen anhand der MS-Register-Population
- Recherche für **Rekrutierungen** für studienspezifische Einschlusskriterien im MS-Register
- **Vergleichsanalysen** zwischen MS-Registerpopulation und Studienpopulation

-Der Klassiker-

- Basisparameter der Registerdatensätze bleiben über Jahre(zehnte) stabil
 - Prävalenzen einzelner Krankheitstypen und -schweren
 - Verläufe innerhalb einzelner Patient:innen
 - Zeitreihenvergleiche bspw. helfen Veränderungen in der Versorgungssituation über die Zeit sichtbar zumachen



-Status Quo-

- Komplexe Adjustierungs-/Matchingverfahren werden angewendet
- Die Liste möglicher Confunder kann sehr lang sein →
- Komplexe Datenbereinigungsschritte (inkl. Rückfragen an Zentren) vor Analysen
- „Begleitwissen“ um die Entstehung der Daten und Veränderungen des Datensatzes aber auch der Versorgungssituation sind unabdingbar für die Interpretation von Daten!

Systematische Confounderidentifikation in der Indikation schubförmig remittierende multiple Sklerose (RRMS)

Retrospektive Registerdatenanalysen

msregister

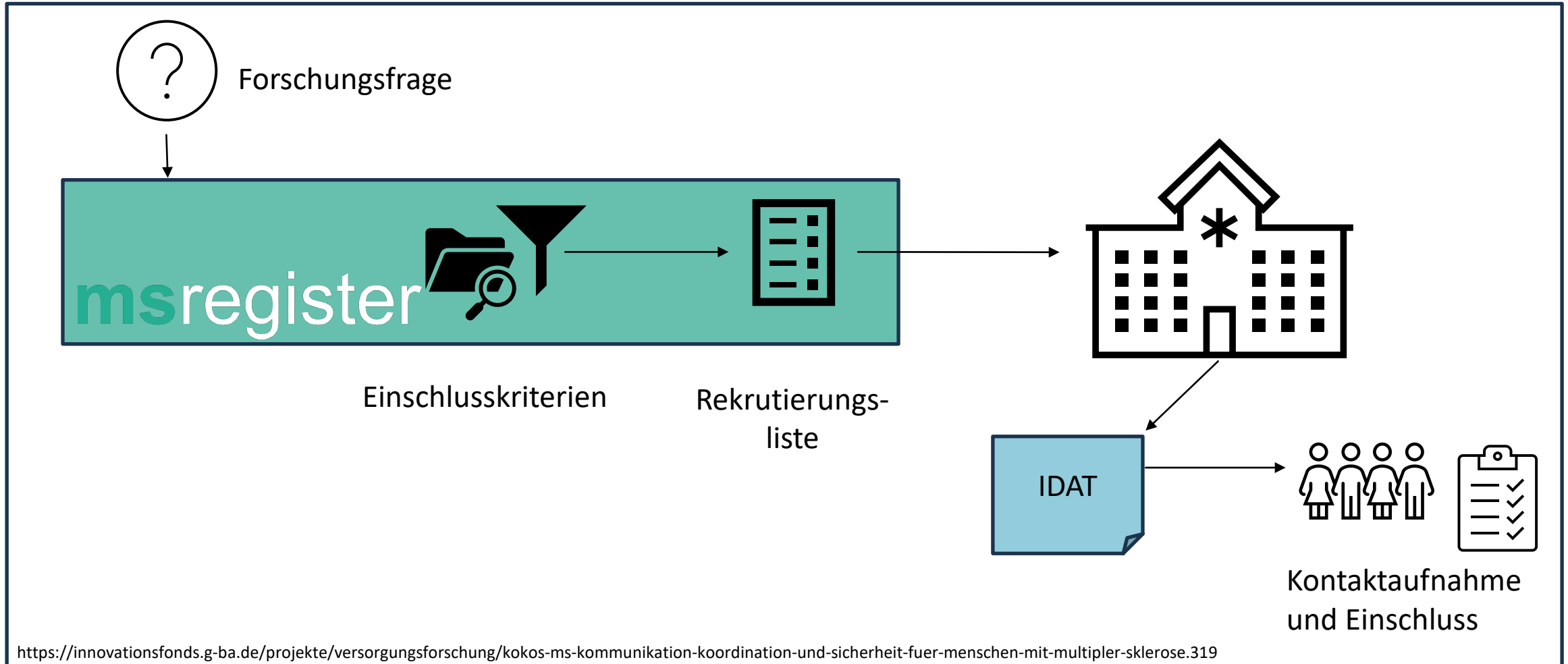
Hat die Zukunft bereits begonnen?



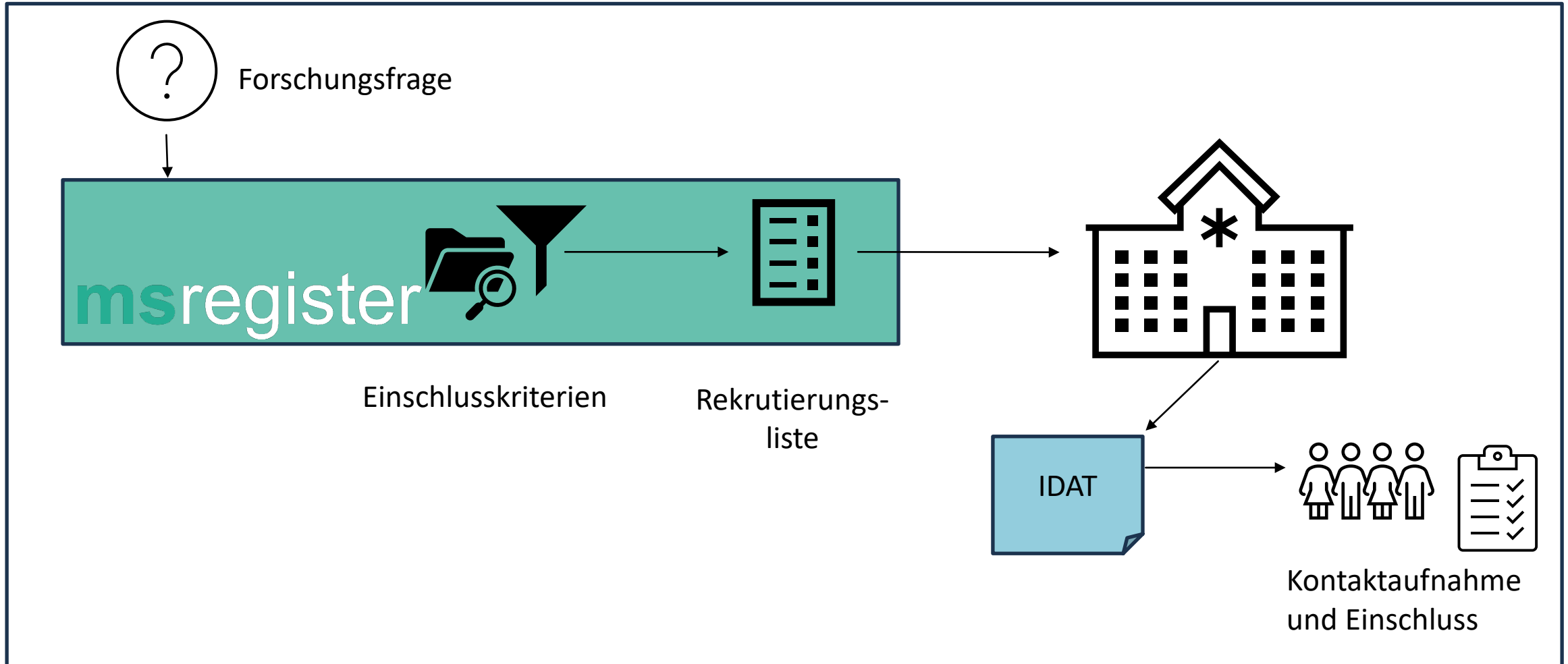
Abbildungen mit KI (flux) generiert

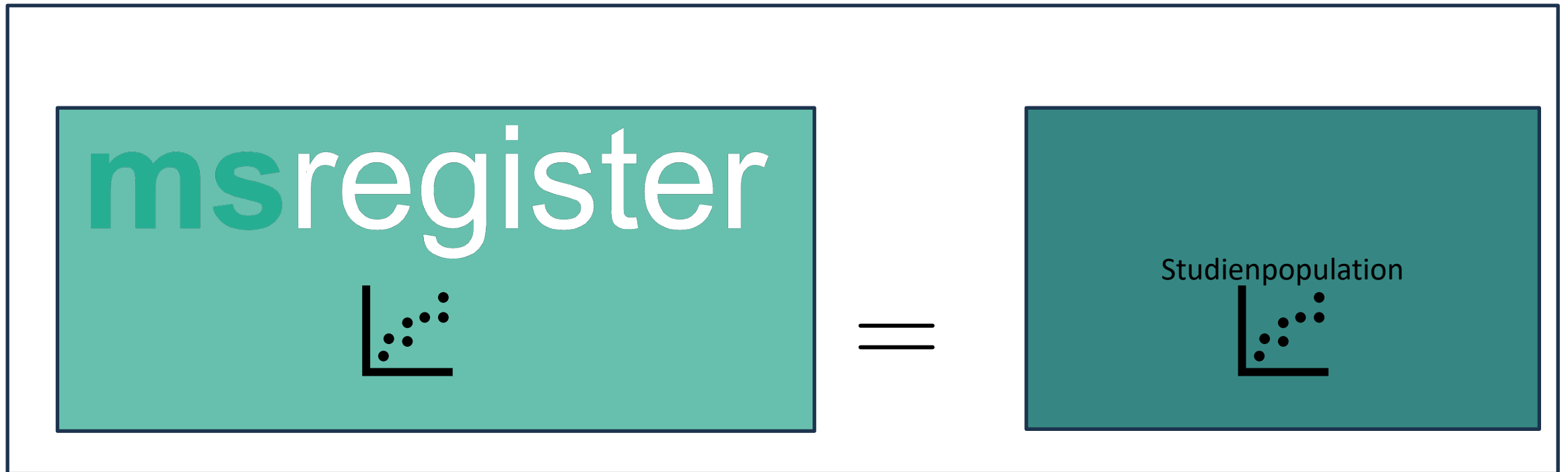
- **Analysen** zu spezifischen Fragestellungen anhand der MS-Register-Population
- Recherche für **Rekrutierungen** für studienspezifische Einschlusskriterien im MS-Register
- **Vergleichsanalysen** zwischen MS-Registerpopulation und Studienpopulation

Rekrutierung über das MS-Register



Rekrutierung und Vergleichsanalyse (1/2)





- **Analysen** zu spezifischen Fragestellungen anhand der MS-Register-Population
- Recherche für **Rekrutierungen** für studienspezifische Einschlusskriterien im MS-Register
- **Vergleichsanalysen** zwischen MS-Registerpopulation und Studienpopulation
- Nutzung der **Registerinfrastruktur**, für die **Studiendokumentation, Randomisierung und Nachverfolgung**

Registerbasierte multizentrische Beobachtungsstudien

- LoTuS-MS
- PASSes (ORION, ENLIGHTEN)

Registerbasierte multizentrische Beobachtungsstudien **msregister**

- Registerdokumentation der bereits teilnehmenden Patient*innen um **studienspezifische Aspekte** erweitert.
- Bereits vorliegende longitudinale Verläufe können in die Analysen einbezogen werden.

+ *Nutzung der bereits vorliegenden Daten spart Dokumentationsressourcen.*

+ *Nutzung der bereits bekannten Software reduziert den Schulungsaufwand*

<https://www.msregister.de/forschung/lotusms/>

	Registrierung	Konsultation	Konsultation	LOTUS-MS	Konsultation	Neues Ereignis
Geplante Visiten Eintrag am	01.01.22 12.06.23	12.06.22 03.08.23	12.06.23 12.06.23	09.07.23 24.07.23	17.11.23 17.11.23	
Patienteneinwilligung						
Stammdaten						
Soziodemografische Daten						
Verlaufsdaten						
Symptomatik						
Therapie und Pflege						
Medikation						
Skalen						
LOTUS-MS						
	Visite...	Visite...	Visite...	Visite...	Visite...	

Ablauf:

1. Vorab Schulung des Zentrums
2. Freischaltung der studienspezifischen Dokumentation
3. Dokumentation des ICF für die Studie über die Registerinfrastruktur
4. Dokumentation der studienspezifischen Formulare

Registerbasierte multizentrische Beobachtungsstudien

- LoTuS-MS
- PASSes (ORION, ENLIGHTEN)

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

„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

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
- Föderierte 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? **ms**register

- 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.**

1. Registerbasierte multizentrische Beobachtungsstudien
 - LoTuS-MS
 - PASSes (ORION, ENLIGHTEN)
2. Multizentrische rRCT:  

2. Multizentrische RCT – POWER@MS

- Zwei randomisierte kontrollierte Studien (RCTs):



- Kann Patienten-Empowerment mit interaktiven digitalen Interventionen Krankheitsaktivität reduzieren?



- Patientenverhalten (Schubmanagement, Lebensstil) verändern?

- *Randomisierung erfolgte über die Registerinfrastruktur in studienspezifischen Teilprojekten*

Gefördert durch:



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**
Innovationsausschuss

Konsortium: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), BKK Dachverband, Charité Berlin, Universitätskliniken Düsseldorf und Lübeck, sowie die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V. und das Unternehmen GAIA

- Krause N et. al . Study protocol for a randomised controlled trial of a web-based behavioural lifestyle programme for emPOWERment in early Multiple Sclerosis (POWER@MS1). BMJ Open. 2021 Feb 16;11(2):e041720. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041720. PMID: 33593774; PMCID: PMC7888332.
- Rahn AC et.al. Development and evaluation of an interactive web-based decision-making programme on relapse management for people with multiple sclerosis (POWER@MS2)-study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2021 Feb 14;22(1):139. doi: 10.1186/s13063-021-05059-1. Erratum in: Trials. 2021 Mar 8;22(1):196. PMID: 33583424; PMCID: PMC7882468.

power@ms2
selbstbestimmt handeln

Datum: 06.05.2024 - 15:44 (MESZ) | Zentrum: Hannover DMSG1 | Patient: Pat-ID: oqee337 | Zus-ID: PowerMS2-018 | Rand-Nr: | Restzeit: |

Projekt: Power@MS2 (28.08.2023 - 16:21:14 (MESZ)) | Zentrum | Aktualisieren | Hilfe | Abmelden

> Willkommen > Hannover DMSG1 > Patient oqee337 | Meine Reports... | Patient... | Neuer Patient | Erweiterte Suche | Auswählen (Patient, Zentrum)

Visitenplan | Laufzeitverlängerung | Studienabschluss | Studienabbruch

	Screening	Baseline	Randomisierung	Visite 1	Visite 2	
Geplante Visiten	11.11.19	11.12.19	11.12.19	10.03.20	08.06.20	
Eintrag am	11.11.19	-	-	-	-	

Klinische Visite

Power@MS2 v
MS-Register
Power@MS2

Register-Pseudonym

Wechsel zwischen den Visitenplänen möglich

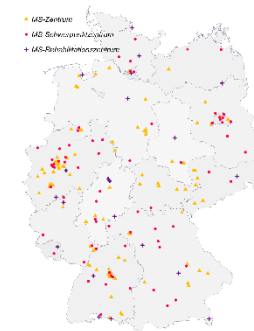
Zusatz-Pseudonym

(Projekt) Visitenplan

→ Studien-ID

Nutzen aus der rRCT für Register

- 380  können durch die Registerinfrastruktur bundesweit (auch multizentrisch) nachverfolgt werden.
- Von 282  können Befragungen zur Soziodemografie, Komorbidität, Schubraten für das MS-Zentrum übernommen werden.*



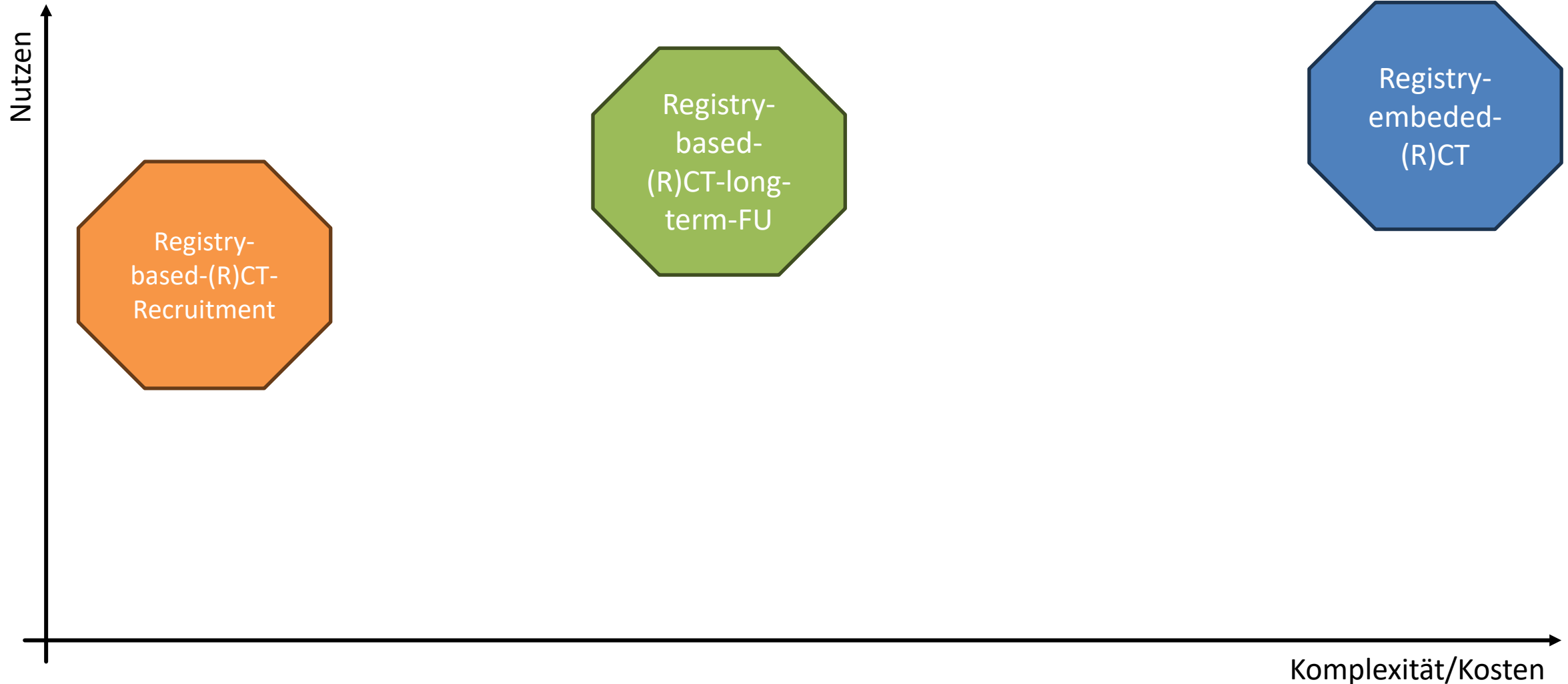
+ *Die Dokumentationstiefen in den rRCTs, z.B. zur Lebensqualität, können ressourcenbedingt im MS-Register nicht in der Tiefe dargestellt werden und erhöhen durch das Matching die Dokumentationstiefe*

*da MS-Zentren bereits am MS-Register teilnehmen.

Siehe auch: Spiekerkötter et.al. Das MS-Register der DMSG als Plattform für die Forschung: Vorteile einer einheitlichen und verknüpften Datenerfassung veröffentlicht: November 2020, Virtual DGN 2020

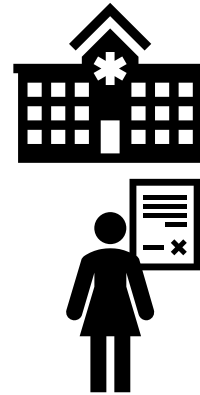
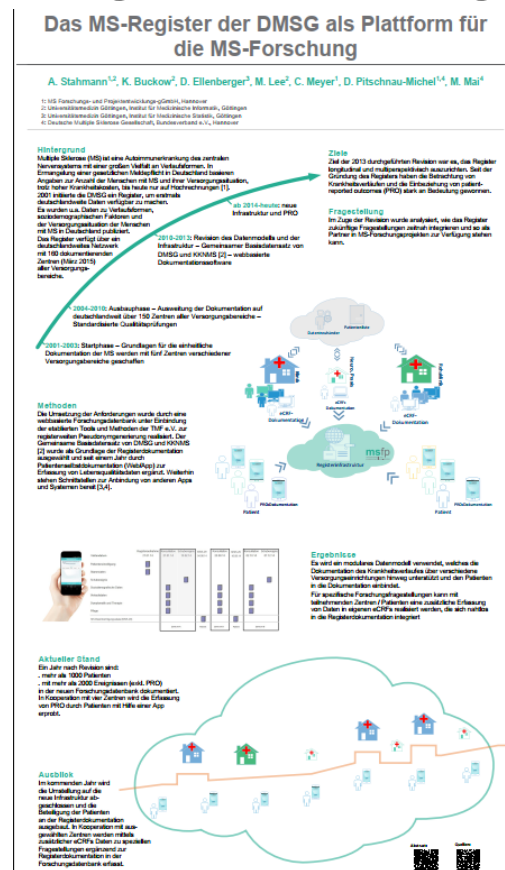
Kosten/Nutzenverhältnis von Registerbasierten Studien

msregister



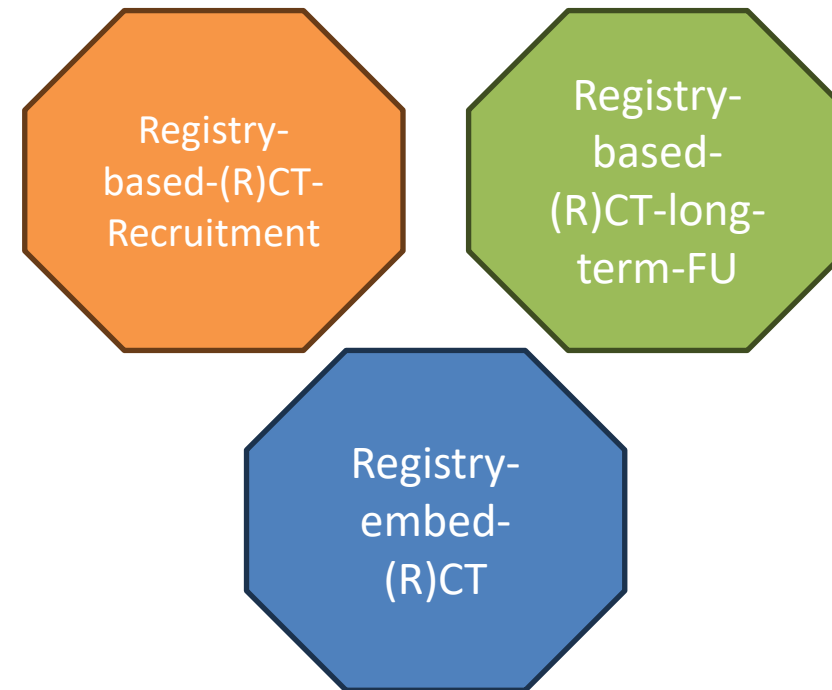
Lessons learned

Langer Atem nötig



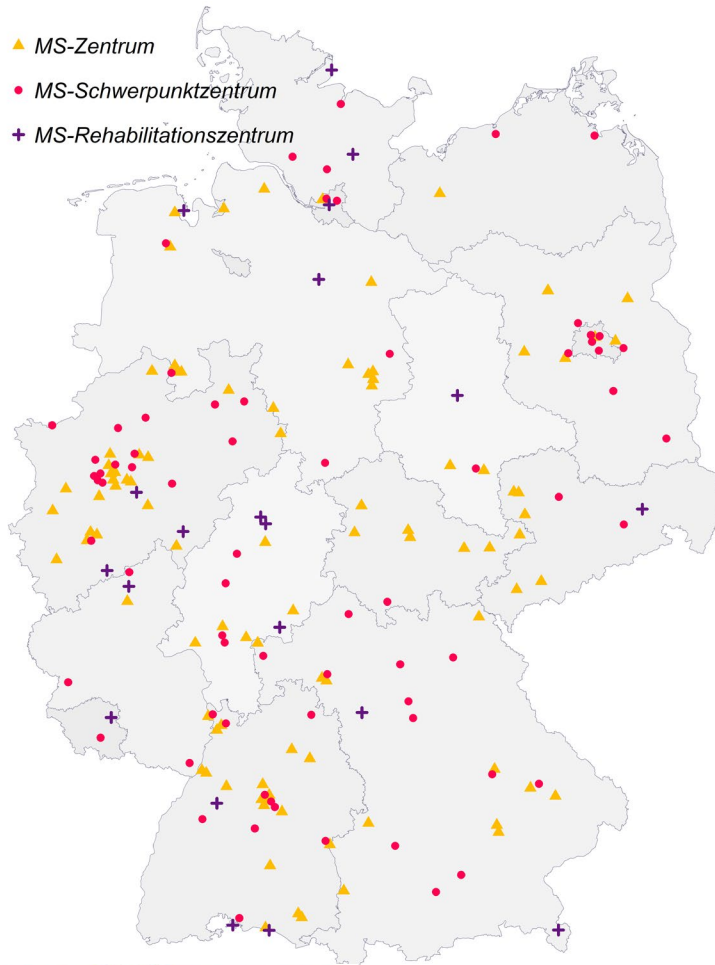
Last Patient last Visit
2023

r(R)CTs sind vielfältig!



HERAUSFORDERUNGEN

- Register werden von der öffentlichen Hand idR. nur als Projekte anschubfinanziert, stellen aber eine Infrastruktur dar!
- Nicht in allen Indikationen gibt es Industrieinteresse und –bedarfe
- Industrieinteresse ist idR. vom Produktlebenszyklus abhängig
- Ressourcen in den teilnehmenden Einrichtungen sind rar



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

Partner des Registers

Gefördert durch: **msregister**

