

Register-basierte (randomisierte kontrollierte) Studien: Praxiserfahrungen und -herausforderungen

Alexander Stahmann

17. Mai 2024

Disclosures

I have no personal pecuniary interests to disclose, other than being the lead of the German MS Registry, which receives (project) funding from a range of public and corporate sponsors, recently including:

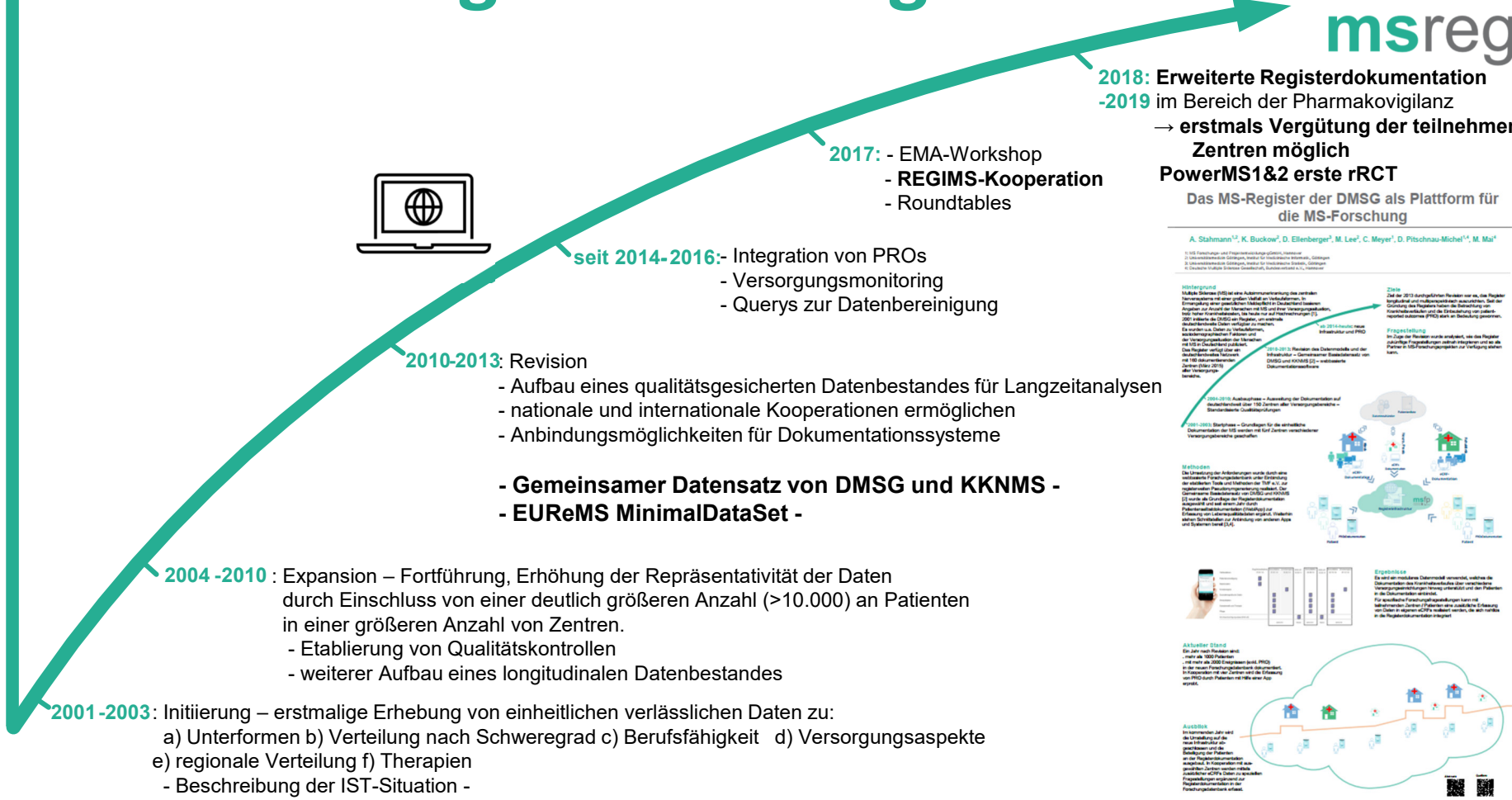
- The German Innovation Fund (G-BA),
- The German Retirement Insurance,
- The German MS Trust,
- The German MS Society,
- BristolMyersSquibb,
- Merck Healthcare Germany GmbH,
- Novartis Pharma GmbH,
- Roche Pharma AG and
- TG Therapeutics



msregister

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

Entwicklung des MS-Registers



A. Stahmann^{1,2}, K. Buckow³, D. Ellenberger³, M. Lee³, C. Meyer³, D. Pitschnau-Michel^{1,4}, M. Ma⁵

Hintergrund: Multiple Sklerose (MS) ist eine Autoimmunerkrankung des zentralen Nervengewebs mit einer typischen klinischen Verlaufskurve. In einem Erhebungsprojekt einer ambulanten MS-Klinik in Düsseldorf (DMSG) wurden im April der Überläufe mit MS und ihrer Versorgungsstruktur, trotz hoher Versorgungsstruktur, im Fokus für auf Forschungsfragen (1).

Ziele: Ziel der 2013 durchgeführten Revision war es, die Register hinsichtlich der Repräsentativität und der Erhebung von relevanten klinischen Parametern (PROs) weiter zu verbessern.

Methoden: Die Erhebung der Informationen wurde durch eine verteilte Datenerhebung über die Einrichtung der einzelnen Zentren und Kliniken (DMS-BV) und die Nutzung von Patienteneingangsdaten (DMS-BV) und anderen Daten (z.B. von DMS-BV) ermöglicht. Die Daten wurden mit dem Jahr 2010 als Referenzzeitpunkt für die Datenerhebung (2).

Ergebnisse: Es wird ein breiter Datensatz erreicht, welcher die Dokumentation des Krankheitsverlaufs über verschiedene Versorgungsstrukturen hinweg ermöglicht. Die Daten sind in der Dokumentation enthalten. Für weitere Forschungsfragen können die Daten in einem rRCT genutzt werden, die sich nicht in der Registerdokumentation zeigen.

Ausblick: Im nächsten Jahr wird die Erweiterung auf die Versorgung der ambulanten Patienten in der DMSG-BV und die Integration von weiteren Daten (z.B. von DMS-BV) angestrebt. Die Daten werden in der Dokumentation enthalten. Für weitere Forschungsfragen können die Daten in einem rRCT genutzt werden, die sich nicht in der Registerdokumentation zeigen.



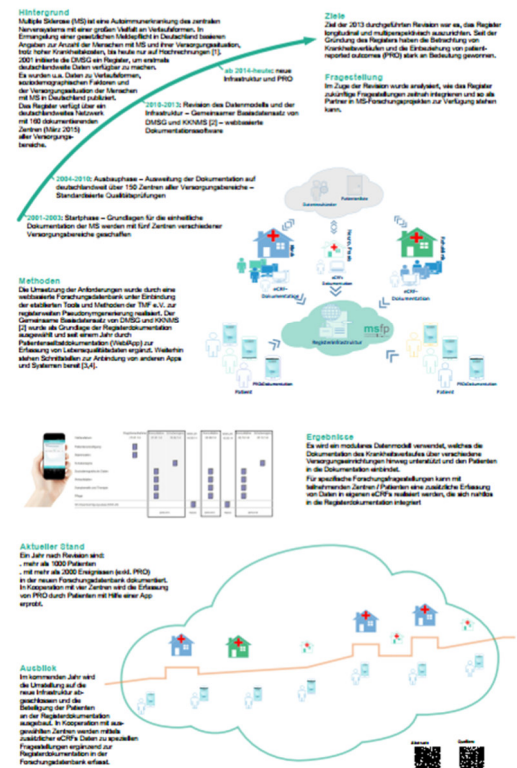
Registertage
2024
16.–17. Mai 2024 | Berlin

msregister

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/GEMH, Heusen
² Universitätsklinik Göttingen, Institut für Diagnostische Neurochemie, Göttingen
³ Universitätsklinik Göttingen, Institut für Diagnostische Neurochemie, Göttingen
⁴ Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V., Heusen



PRAXISERFAHRUNG: MS-REGISTER ALS PLATTFORM FÜR DIE FORSCHUNG

17.05.2024

© 2024 MSFP | Alexander Stahmann | TMF-Registertage 2024

Stahmann et al; September 2015, Abstractband des DGN Kongress 2015, S. 119-120, Düsseldorf

Kooperative Register-Forschung



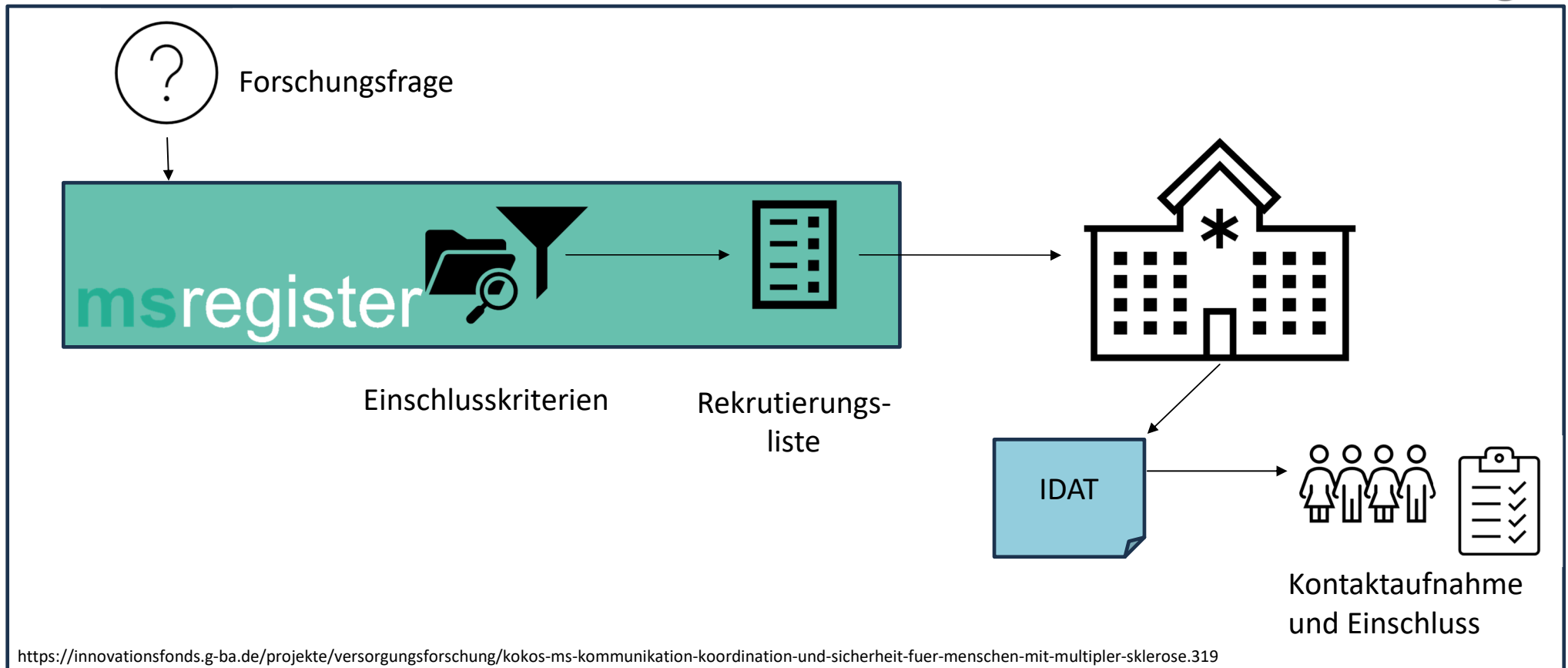
- **Analysen** zu spezifischen Fragestellungen anhand der MS-Register-Population
- Recherche für **Rekrutierungen** für studienspezifische Einschlusskriterien im MS-Register
- **Vergleichsanalysen** zwischen MS-Registerpopulation und Studienpopulation

interActive Systems: Einführung + Begriffe - Handbuch secuTrial. 2022 Jul 7; Version 6.1.

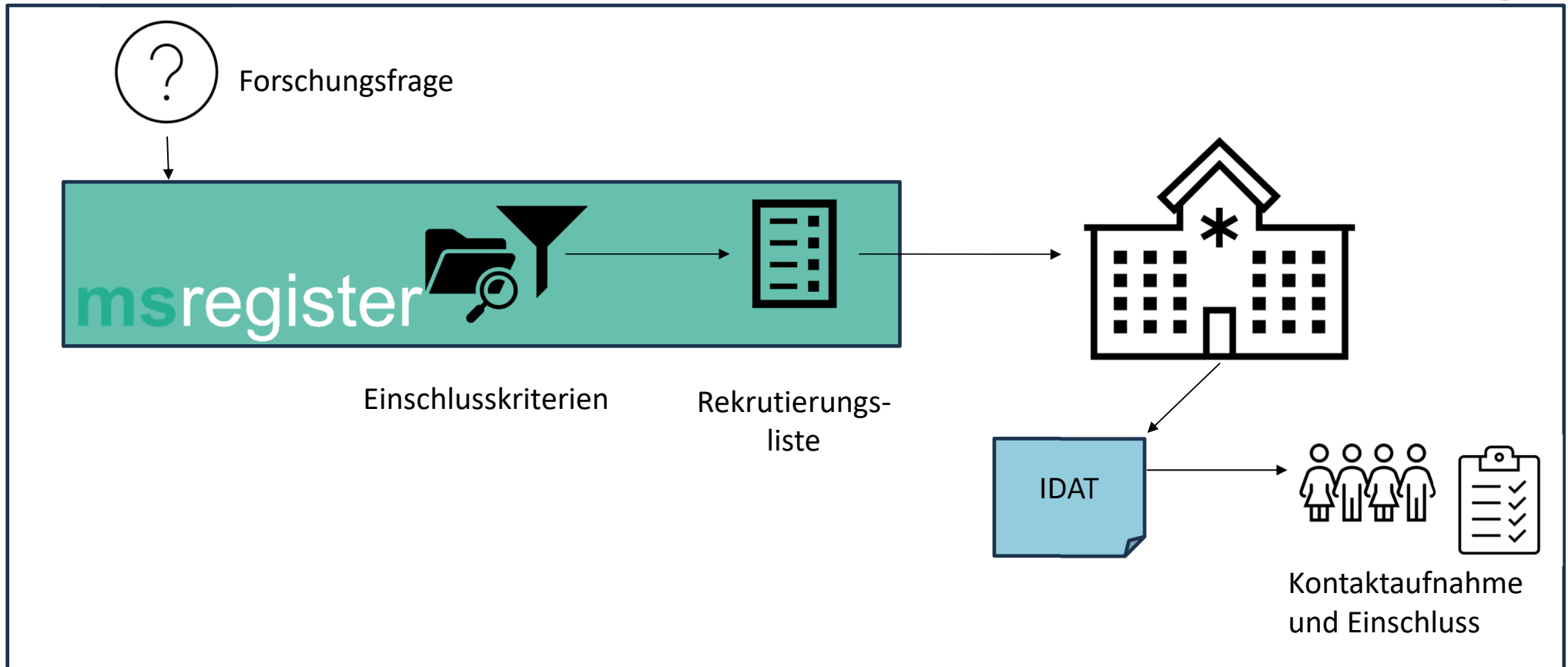
Rekrutierung über das MS-Register



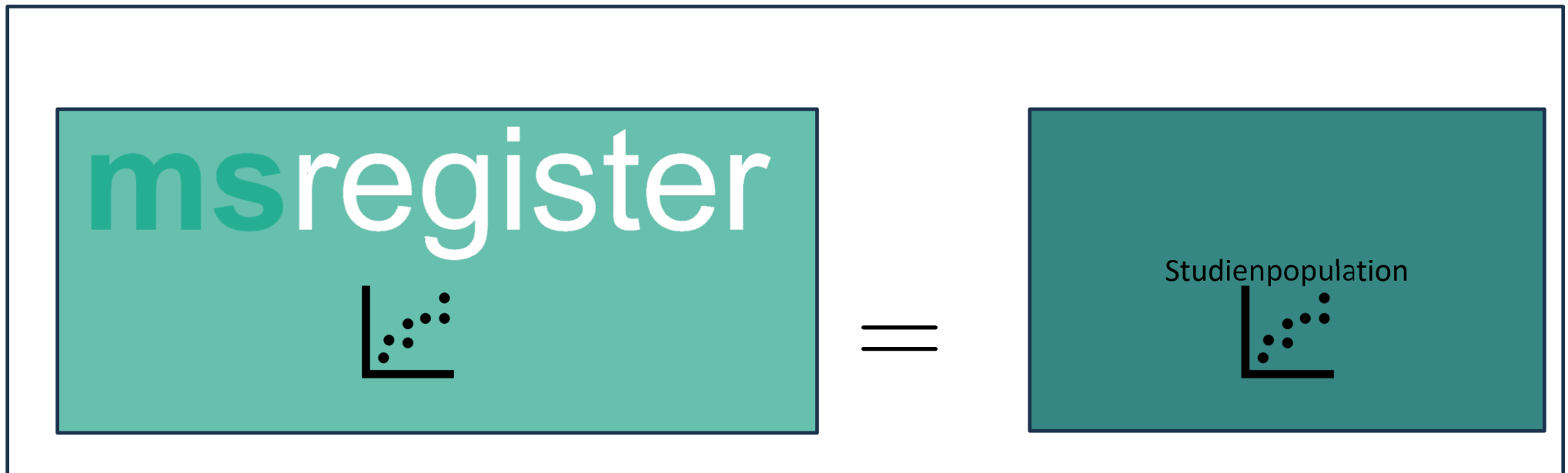
msregister



Rekrutierung und Vergleichsanalyse (1/2)



Rekrutierung und Vergleichsanalyse (2/2)



Kooperative Register-Forschung

- **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**

interActive Systems: Einführung + Begriffe - Handbuch secuTrial. 2022 Jul 7; Version 6.1.

Nutzung der Registerinfrastruktur



1. Registerbasierte multizentrische Beobachtungsstudien

- LoTuS-MS
- PASSes (ORION, ENLIGHTEN)

1. Registerbasierte multizentrische Beobachtungsstudien




- Registerdokumentation der bereits teilnehmenden Patient*innen um **studienpezifische 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/>

	Registerrufnahme	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						

- 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 

Nutzung der Registerinfrastruktur



1. Registerbasierte multizentrische Beobachtungsstudien

- LoTuS-MS
- PASSes (ORION, ENLIGHTEN)

2. Multizentrische rRCT:



2. Multizentrische RCT – POWER@MS



msregister

Gefördert durch:



Gemeinsamer
Bundesausschuss
Innovationsausschuss

- 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*

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	Neue Visite
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

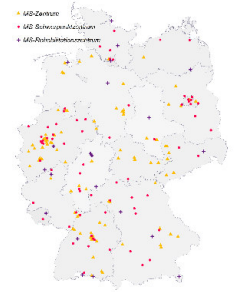
Zusatz-Pseudonym

→ Studien-ID

(Projekt) Visitenplan

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



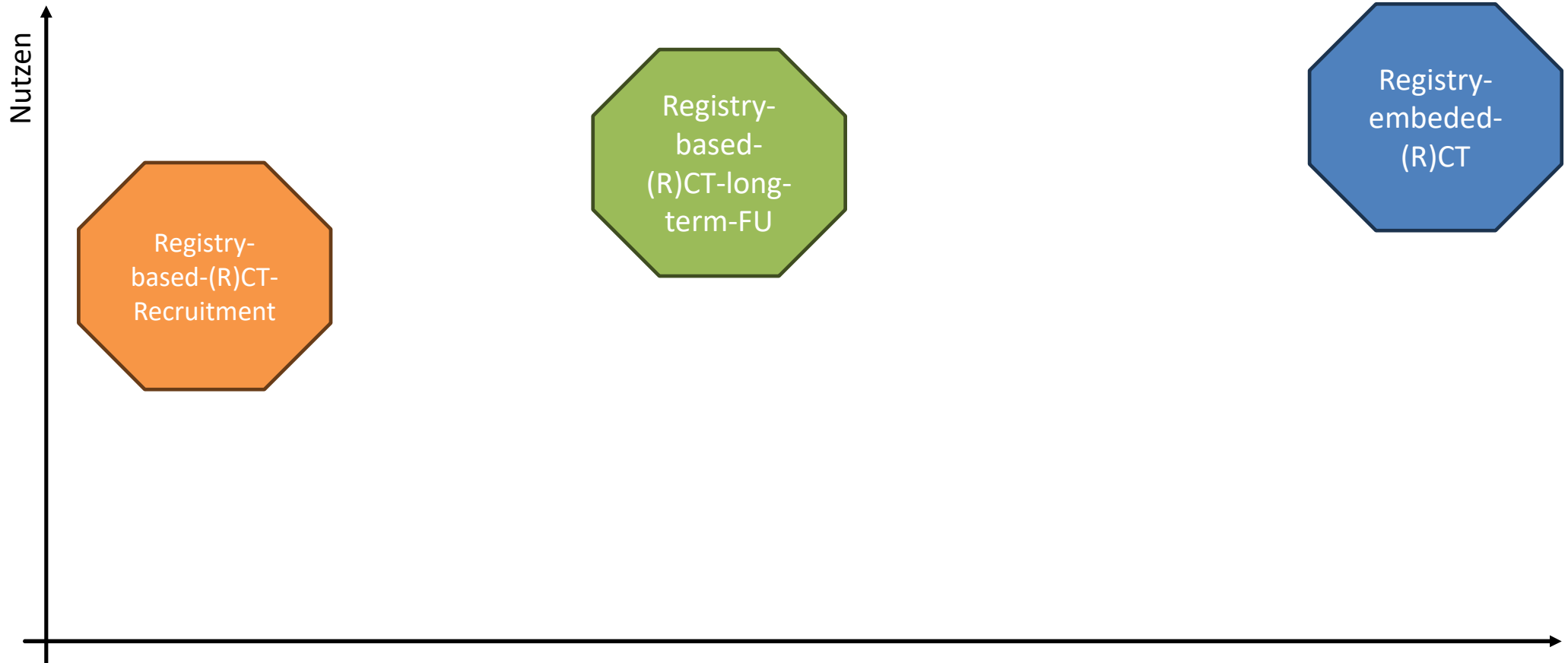
msregister

LESSONS LEARNED

Kosten/Nutzenverhältnis



msregister





Registertage
2024
16.-17. Mai 2024 | Berlin

msregister

Lessons learned

Langer Atem nötig

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

A. Stahmann^{1,2}, K. Buckow³, D. Ellenberger⁴, M. Lee², C. Meyer², D. Pitschnau-Michel^{1,4}, M. Mai⁴

Hintergrund: Multiple Sklerose (MS) ist eine Autoimmunerkrankung des zentralen Nervengewebes mit einem großen Bedarf an Hochwertigen, randomisierten klinischen Studien für die Entwicklung neuer Therapien. Ein zentrales Element ist die Identifizierung geeigneter Patienten für klinische Studien. Das MS-Register der DMSG als Plattform, um zentrale, deutschlandweite Daten verfügbar zu machen. Es umfasst u.a. Daten zu individuellen, elektronischen Patienten-Identifikatoren (e-PIDs) mit MS in Deutschland zu finden. Die Register-Plattform ist mit 160 akademischen Zentren in Deutschland und 1000000 e-PIDs – vernetzte Datenplattformen – verbunden.

2014-2015: Auditphase – Auswertung der Dokumentation auf Identifizierung über 160 Zentren aller Versorgungssektoren – Standardisierte Qualitätskriterien

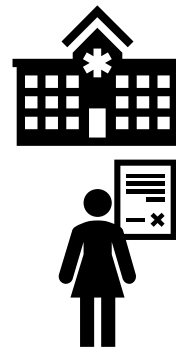
2016-2018: Startphase – Grundlagen für die einheitliche, deutschlandweite MS-Register-Plattform geschaffen

Methoden: Die Umsetzung der Anforderungen wurde durch eine verteilte, federale Struktur und die Einbindung der beteiligten Teams und Methoden der TMF u. v. m. zur regionalen Realisierung sichergestellt. Die zentrale, deutschlandweite MS-Register-Plattform (DMSG) wurde als Grundlage der Register-Plattform entwickelt und wird seit dem 1. Oktober 2018 als zentrale Plattform für die Einbindung von Patienten in klinische Studien und die Identifizierung von Patienten für klinische Studien genutzt.

Ergebnisse: Es wird ein breiteres Datenfeld erreicht, welches die Dokumentation der klinischen Daten über verschiedene Versorgungsstellen hinweg verbessert und den Patienten in die Datensammlung einbindet. Für spezifische Forschungsstudien kann mit heterogenen Zentren / Patienten eine vollständige Erfassung von Daten in eigenen eCRFs realisiert werden, die sich mittels der Register-Plattform integrieren lassen.

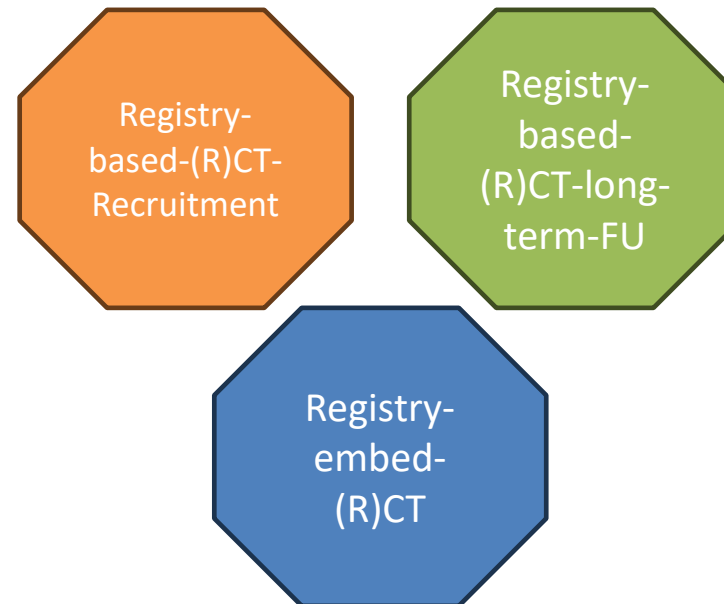
Aktueller Stand: Ein Jahr nach Register-Start – mit ca. 1000 Patienten – mit mehr als 2000 Ereignissen (z.B. PKC) – in Kooperation mit den Zentren wird die Identifizierung von PKC durch Patienten in Höhe von 1000000 e-PIDs ermöglicht.

Ausblick: In kommenden Jahren wird die Umsetzung auf die meisten Kliniken für die Identifizierung der Patienten in der Register-Plattform ermöglicht. In Kooperation mit den akademischen Zentren werden weitere, spezifische Daten zu weiteren Forschungsstudien integriert zur Register-Plattform in der Register-Plattform erfasst.



Last Patient last Visit
2023

r(R)CTs sind vielfältig!



Stahmann et al; September 2015, Abstractband des DGN Kongress 2015, S. 119-120, Düsseldorf

© 2024 MSFP | Alexander Stahmann | TMF-Registertage 2024

Ausblick

Viele Fragen, die den Betroffenen wichtig sind, können in diesem Vorbericht nicht beantwortet werden, weil es an Evidenz fehlt: Bei den untersuchten Wirkstoffen endete die Forschung meist nach der Zulassung.

Vergleichende Untersuchungen, etwa in registerbasierten RCTs, könnten diese Forschungslücke aber schließen. Und eine gesetzliche Regelung zur Finanzierung könnte zu solchen Studien auch nach der Zulassung motivieren – für eine gute Patientenversorgung.

Die strukturellen Hürden vor ergebnis-sicheren vergleichenden Studien, z. B. Finanzierungsfragen, lassen sich beseitigen – dafür gibt es wirksame Ansatzpunkte im geplanten Registergesetz. Bei multipler Sklerose gibt es mit dem MS-Register bereits eine gute Basis, um eine registerbasierte RCT zu Deeskalationsstrategien durchzuführen. **Mit gemeinsamer Anstrengung von Selbsthilfe, Fachgesellschaft und Industrie sollte dies möglich sein.**

Thomas Kaiser, Leiter des IQWiG, zum Abschlussbericht Immunmodulatoren bei MS

10/2023



IQWiG (2023): Multiple Sklerose: Aktuelle Immunmodulatoren im Vergleich, https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_91587.html (abgerufen 03.2024)

Ausblick

- rRCTs zur Deeskalation
 - 2 Patientenpopulationen
 - 3-armig
 - Randomisiert



MS Initiative 2.0 - Update aus der AG Deeskalation

3. Board der MS-Initiative 2.0 - 14. Mai 2024 | 10:00 bis 15:00 Uhr

CharitéCrossOver – Fenster der Wissenschaft, Virchowweg 6, Charité Campus Mitte, 10117 Berlin



Therapiekostenübernahme durch die GKV bei „fehlender patient:innen-individueller Therapieentscheidung“ nicht sichergestellt



HOME MS-REGISTER ZENTREN PATIENTEN FORSCHUNG FAQ KONTAKT

Willkommen beim deutschlandweiten Multiple Sklerose Register der DMSG, Bundesverband e.V. Sie können sich hier über das MS-Register informieren, Publikationen herunterladen oder Kontakt mit uns aufnehmen.




Zentren



Forschung



Patienten



HOME MS-REGISTER ZENTREN PATIENTEN FORSCHUNG FAQ KONTAKT


MS-Register-Website / MS-Register / Veröffentlichungen / Artikel

Veröffentlichungen


Artikel

Sollte einer der verlinkten Artikel nicht im Volltext für Sie erreichbar sein (bspw. weil dieser nur mit einem Abonnement verfügbar ist) sprechen Sie uns gerne an.

Bitte beachten Sie auch die weiteren Arten von Veröffentlichungen (Poster / Vorträge / Broschüren / Grafiken des Quartals / Berichte)

 **Kinderwunsch und Schwangerschaft**

vom 03.03.2023

 **Adverse events in MS patients fulfilling or not inclusion criteria of the respective clinical trial – the problem of generalizability**

Jalusic KO, Ellenberger D, Stahmann A, Berger K on behalf for the REGIMS Investigators, 2022: Multiple Sclerosis and Related Disorders, published online: 19 November 2022; doi: 10.1016/j.msard.2022.104422

Das MS-Register

Die MSFP

Wissenschaftliche Begleitgruppe

Veröffentlichungen

Artikel

Berichte

Broschüren

Grafiken des Monats / Quartals

Poster

Vorträge

AKTUELLE ERGEBNISSE AUS DEM MS-REGISTER

www.msregister.de

Kontakt



MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH

Krausenstr. 50

30171 Hannover

Geschäftsführer:

Alexander Stahmann

Tel.: 0511-44 45 99 54

kontakt@msregister.de

www.msregister.de

