



Schriftenreihe

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

Welchen (Zusatz-)Nutzen haben Registerdaten?

Heft 10
März 2020
ISBN 2364-916X

Das NeuroTransData-Register am Beispiel der Multiplen Sklerose

Prof. Dr. Stefan Braune – Head of NTD RWE Data Management | Dr. Arnfin Bergmann – CEO NTD

Die NeuroTransData GmbH (NTD) ist ein deutschlandweites Ärztenetzwerk im Bereich der Neurologie und Psychiatrie. Als Vorreiter der Digitalisierung und personalisierten Medizin betreibt das NTD-Netzwerk bereits seit 2008 eine Registerdatenbank, die durch geeignete technische und organisatorische Maßnahmen eine hohe Datendichte und -qualität aufweist. Die Datenbank stellt die Grundlage innovativer Entwicklungen für eine optimierte Patientenversorgung dar. Die Methodik zur Analyse von Real-World-Daten hat sich in den vergangenen Jahren signifikant verbessert, sodass Daten zur Real-World-Evidence hinsichtlich Qualität, Validität und Robustheit einen mit klinischen Studien vergleichbaren Standard erreichen können.



Ärztenetzwerk NeuroTransData

Die NeuroTransData GmbH ist ein deutschlandweites Ärztenetzwerk im Bereich der Neurologie und Psychiatrie. Die Gesellschafter rekrutieren sich aus modernen, leistungsstarken und voll digitalisierten Praxen mit großer Patientenzahl, die clusterartig über Deutschland verteilt sind. Die Gesellschaft besteht aktuell aus 66 Praxen und 133 Gesellschaftern. Pro Jahr werden über 600 000 Patienten in den Praxen des Ärztenetzwerkes behandelt. Das Ziel des Netzwerkes ist eine qualitativ hochwertige, individualisierte Behandlung der Patienten durch Einsatz moderner Technologien und Behandlungsmethoden.

Fundament dieses von Ärzten für Ärzte und Patienten betriebenen Netzwerkes ist das Selbstverständnis einerseits durch innovative Lösungen die Patientenversorgung zu optimieren, andererseits die durch die eigene ärztliche Tätigkeit generierten Daten aus dem Versorgungsalltag selbst zu verstehen und zu nutzen. Als Vorreiter der Digitalisierung und personalisierten Medizin betreibt das NTD-Netzwerk bereits seit 2008 eine Registerdatenbank, die derzeit in den Indikationen bipolare Störungen, Demenz, Epilepsie, Migräne, Multiple Sklerose (MS), Parkinson und Bewegungsstörungen sowie Schizophrenie aktiv ist. Schwerpunkt ist die MS-Datenbank, in der derzeit ca. 25 000 MS-Patienten mit einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 5,1 Jahren dokumentiert sind.

DESTINY – DatabasE-assiSted Therapy decisioN support sYstem

Auf dem Grundgerüst der Datenbank hat das Netzwerk von 2012 bis heute Module zur Unterstützung der Ärzte und Patienten im Praxisalltag entwickelt, um eine Verbesserung der Interaktion zwischen Arzt und Patient zu erreichen und medizinische Daten mit dem Ziel der kontinuier-

lichen Therapiekontrolle und -optimierung zu erheben. Aufbauend auf diesem Grundgedanken entwickelte das Ärztenetzwerk NTD ein umfangreiches Konzept: DESTINY (siehe Abbildung 1).

Heute beinhaltet DESTINY ein Set verschiedener Module zur Unterstützung der Ärzte und Patienten (u.a. Therapie-Optimierung, Arzneimittel-Wechselwirkungen, Prädiktion des Krankheitsverlaufs, Biomarker-Testungen, Patienten-Portal mit bidirektionalem Datenaustausch).

DESTINY garantiert eine qualitativ hochwertige und nachvollziehbare Behandlung bei gleichzeitig geringeren Kosten (Reduktion der Krankenhauseinweisungen und Arztbesuche, Senkung der Arzneimittelkosten). Mit diesen Daten können zusätzlich wissenschaftlich interessante Fragestellungen in der Versorgungsforschung beantwortet werden. DESTINY ist nicht nur auf die Multiple Sklerose beschränkt, sondern auf andere Krankheitsbereiche skalierbar.

NTD-Registerdatenbank:

Hintergrundinformation

Herzstück von DESTINY ist die webbasierte NTD-Registerdatenbank, in die seit dem Jahr 2008 pseudonymisierte Patientendaten u.a. zur Diagnostik, Therapie und Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen und Gründen für einen Therapiewechsel einfließen. Die Datenbank wurde zusammen mit der Ludwig-Maximilians-Universität München entwickelt und 2012 von der Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer geprüft und positiv votiert. Diese Einschätzung wurde im Jahre 2017 erneut von der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein geprüft und positiv beschieden.

Das datenbankgestützte und seit 2013 webbasierte Register ist ein modulares System, das eine Basisdokumentation und eine Vielzahl von fachspezifischen Modulen (Versorgungsmodul, Registermodul, Studienmodul, Patientenmodul, Administrationsmodul) beinhaltet. Sämtliche erho-

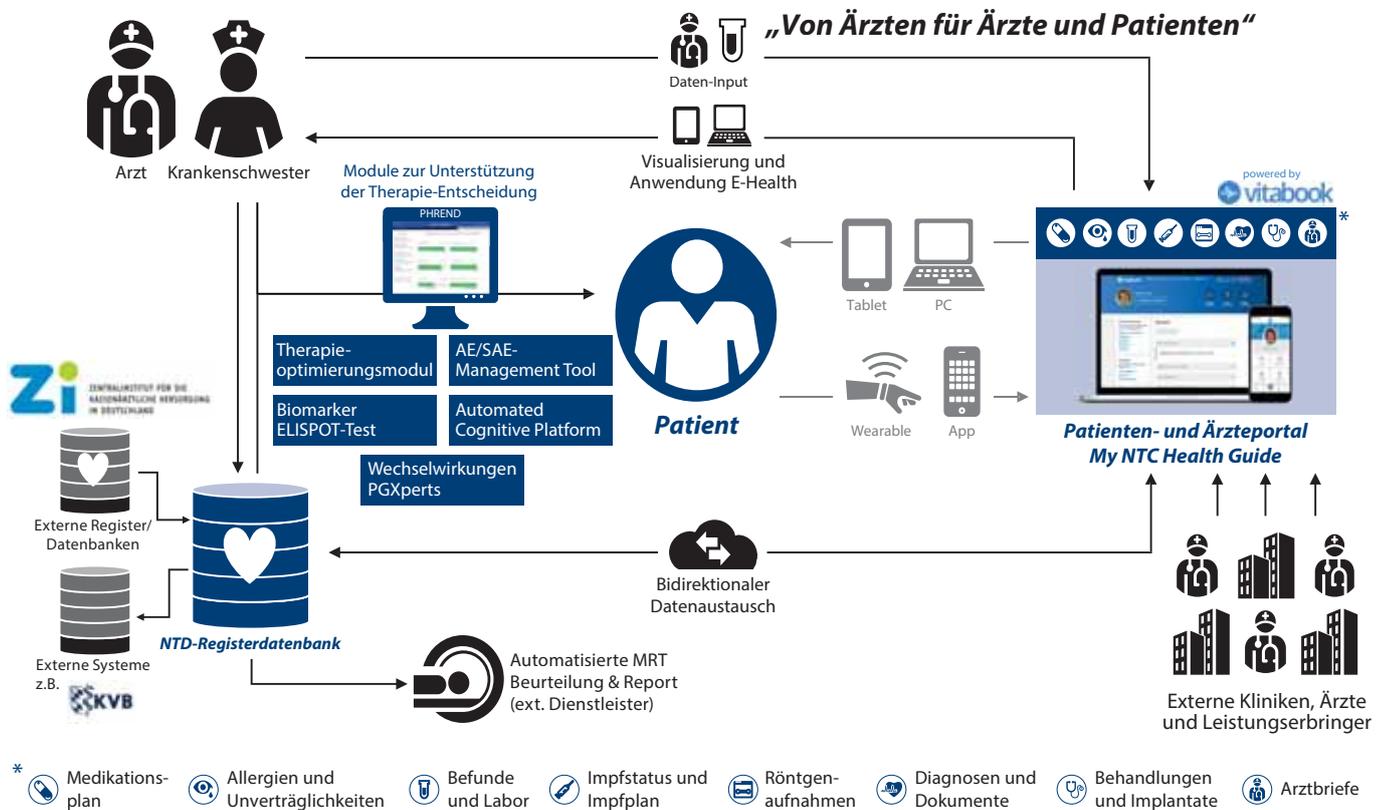


Professor Dr. Stefan Braune ist Facharzt für Neurologie. Medizinstudium an der Ludwigs-Maximilian Universität München, Studium der Gesundheitsökonomie an der European Business School (Reichartshausen). Seit 2005 Professur an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, seit 2009 an der TU München. Seit 2001 am Neurozentrum Prien tätig.



Dr. Arnfin Bergmann ist Neurologe und Psychotherapeut. Nach seinem Medizinstudium war er einige Jahre in der Klinik tätig und wechselte dann für kurze Zeit in die Pharmaindustrie. Im Jahr 1995 eröffnete er seine eigene Praxis und praktiziert dort als leitender Arzt. Seit dem Gründungsjahr 2008 ist er Geschäftsführer des Ärztenetzwerks NeuroTrans-Data (NTD).

DESTINY – DatabasE-asiSted Therapy decsiON support sYstem



Quelle: NeuroTransData GmbH | NeuroTransConcept GmbH

Abbildung 1: Das DESTINY-Konzept umfasst als Herzstück eine Registerdatenbank sowie verschiedene Module, die mit dem Ziel der Unterstützung von Ärzten und Patienten im Versorgungsalltag entwickelt worden sind.

benen Daten werden systematisch in jeder teilnehmenden Praxis gewonnen und in der Datenbank gespeichert. Die gesetzlichen Vorgaben des Datenschutzes, insbesondere BDSG und EU-DSGVO, werden durch ein geeignetes Einwilligungs- und Verschlüsselungsverfahren gewährleistet. Versorgungsmodul und Registermodul verfügen über eine einheitliche, krankheitsspezifisch definierte Basisdoku-

mentation, während im Studienmodul zusätzliche Erhebungen für Register-Teilkollektive abgebildet werden. Aus Standardisierungsgründen werden Medikamente nach der jeweils gültigen ATC-Klassifikation sowie die Diagnosen nach der aktuellen Fassung der ICD-10 dokumentiert. Zur Therapieverlaufskontrolle und als Behandlungsunterstützung werden Krankheits- und Behandlungsverlauf patien-

tenbezogen grafisch dargestellt. Im Administrationsmodul werden Systemnutzer, Stammdaten der Praxen, sowie Studien und Metadaten verwaltet. Das Patientenmodul ermöglicht eine aktive Einbindung der Patienten in den Behandlungsprozess durch elektronische Fragebögen.

Vertraulichkeit, Integrität, Verfügbarkeit, Authentizität, Revisionsfähigkeit und Transparenz des Registers werden über angemessene technische und organisatorische Maßnahmen sichergestellt. Zur Datenqualitätskontrolle werden praxisbezogene Protokolle und Querys im Online-Register angezeigt und von den Praxen bearbeitet.

Das Register wird kontinuierlich gepflegt und an die Bedürfnisse der klinischen Praxis angepasst und erweitert. Durch den modularen Aufbau kann das System problemlos auf andere Indikations- und Anwendungsbereiche erweitert werden.

Derzeit sind in der NTD-Registerdatenbank folgende Indikationen verfügbar:

- Bipolare Störungen
- Demenz
- Epilepsie
- Migräne
- Multiple Sklerose
- Parkinson und Bewegungsstörungen und
- Schizophrenie.

Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der Datenerfassung

Werktäglich werden Daten durch Mitarbeiter des NTD-Praxis-Netzwerks in die Registerdatenbank eingepflegt. Darüber hinaus können Daten aus externen Quellen importiert werden. Zur Sicherung der Qualität der Daten werden verschiedene Maßnahmen ergriffen, die im Folgenden erläutert werden.

Kontinuierliche Edukation zur Qualitätssicherung bei der Datenerfassung

Ärzte und medizinisches Fachpersonal aller teilnehmenden Praxen werden regelmäßig fortgebildet und speziell im Umgang mit der Datenbank und den angeschlossenen Modulen geschult. Hierzu dienen neben Webinaren auch Präsenzveranstaltungen und Workshops im Rahmen der jährlichen NTD-Distriktmeetings. Zur Optimierung der Datenbanknutzung und der Datenqualität sind in jedem Zentrum speziell geschulte Datenbank-Nurses angestellt. Die aktive Nutzung der Datenbank ist zudem als Qualitätskriterium in der Satzung der NTD verankert und wird in einem jährlichen Audit von einer externen Zertifizierungsstelle überprüft.

Neben der datenbank-spezifischen Ausbildung besitzen die dokumentierenden Nurses und Neurologen eine aktuelle GCP-Qualifikation. Für die Erfassung komplexer Instrumente, wie z.B. EDSS (Expanded Disability Status Scale), sind darüber hinaus spezielle Schulungen und Qualifikationsanforderungen zu erfüllen.

Automatisierte Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Die Datenqualität wird von einem Datenmanagement-Team der NeuroTransData geprüft und überwacht. Weitere Überprüfungen werden durch das Analytics-Team bei PricewaterhouseCoopers (PwC) durchgeführt.

Prüfungen im Frontend bei Eingabe

Das Web-Frontend zur Eingabe und Bearbeitung von Daten (User Interface, UI) kennt drei unterschiedliche Eingabetypen:

- 1. Auswahlliste:** Dem Nutzer wird eine festgelegte Liste von möglichen Auswahloptionen angezeigt, aus der er keinen oder exakt einen einzigen Wert auswählen kann. Die Darstellung orientiert sich an der Anzahl der anzu-

zeigenden Optionen. Bei einer geringen Anzahl wird eine Gruppe von Schaltflächen, bei einer hohen Anzahl eine Auswahlbox (DropDown) angezeigt. Eine Fehleingabe – Angabe von zwei Werten oder eines falschen Wertes – ist hierbei unmöglich.

2. Mehrfachauswahl: Hierbei wird eine Reihe von Auswahloptionen als Gruppe von Schaltflächen angezeigt. Der Nutzer kann hier keine, eine oder mehrere Optionen gleichzeitig markieren.

3. Freitexteingabe: Dem Nutzer wird ein Eingabefeld präsentiert, in dem er per Tastatur einen Wert eingeben kann. Bis auf wenige Ausnahmen handelt es sich hierbei um Datumsangaben oder Zahlenangaben. Bei Zahlenangabe wird als Platzhalter ein Hinweistext angezeigt, der den jeweils möglichen Minimal- und Maximalwert anzeigt sowie die Schrittweite. Mit Hilfe eines regulären Ausdrucks wird bereits bei Eingabe der Inhalt auf Korrektheit geprüft. Ein inkorrekt Wert wird nicht akzeptiert; die Speicherung des Modules – mit allen Eingabe- und Auswahlwerten – wird verhindert, indem die Schaltfläche zum Speichern des Modules deaktiviert wird.

Über die beschriebene Absicherung von Einzelfeldern gegen die Eingabe von fehlerhaften Werten können einfache Abhängigkeiten zweier Datenfelder innerhalb eines Modules abgebildet und ebenfalls automatisch überprüft werden. Das betrifft vor allem Feldpaare, in denen sich widersprechende Angaben getätigt werden können. Über die Definition dieser Abhängigkeiten ist es möglich, dynamisch Felder ein- oder auszublenden, wenn ein anderes Feld einen beliebigen oder einen bestimmten Wert annimmt.

Prüfung im Backend nach erfolgter Eingabe

Prüfungen wie die Plausibilität von Datenfeldern in Abhän-

gigkeit von ein oder mehreren anderen sind bei komplexeren Beziehungen über das Frontend nicht möglich. Für solche Prüfungen werden wöchentlich, automatisiert Skript-Programme auf dem zentralen Datenbankserver (Backend) ausgeführt, die eine solche tiefgreifende Überprüfung erlauben. Hierbei handelt es sich i.d.R. um in der Programmiersprache SQL (Structured Query Language) formulierte Programme, die direkt auf dem Datenbank-Management-System (DBMS) laufen und entsprechende Querys erzeugen. In Ausnahmefällen – bei sehr komplexen Berechnungen – können auch Überprüfungen durch Programme in höheren Programmiersprachen hinzugezogen werden.

Die Prüfungsergebnisse (Querys) werden der verantwortlichen Praxis als Prüfprotokoll beim Öffnen des Registers an prominenter Stelle angezeigt. Diese Prüfprotokolle werden sodann von den geschulten Datenbank-Nurses und Ärzten bearbeitet.

Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Datenanalysen

Extraktion und Analyse von Daten für wissenschaftliche Projekte von NTD erfolgen in Zusammenarbeit mit PricewaterhouseCoopers (PwC) in Zürich. Dort steht ein Team hochqualifizierter Mathematiker und Statistiker zur Verfügung, die extern die extrahierten Datensätze sorgfältig bezüglich Datendichte, Datenkonsistenz, Plausibilität und Eingabefehlern analysieren, bevor die dann geprüften und qualifizierten Daten in den wissenschaftlichen Analysen eingesetzt werden. Für diese externe Qualitätssicherung durch PricewaterhouseCoopers (PwC) in Zürich bestehen standardisierte Protokolle zum Vorgehen und zur Dokumentation.

Neben den projektspezifischen Maßnahmen zur externen Qualitätssicherung wird die Datenqualität der indikationsspezifischen NTD-Register kontinuierlich von PwC überprüft. Die Ergebnisse fließen in den kontinuierlichen

Einteilung von Risiken anhand einer Risikomatrix

Probability (related cases)	Severity of harm (S)			
	Negligible (S1)	Minor (S2)	Moderate (S3)	Major (S4)
P5 frequent	IFRM (5)	ITL (12)	ITL (15)	ITL (20)
P4 probable	ACC (4)	IFRM (10)	ITL (12)	ITL (16)
P3 occasional	ACC (3)	IFRM (8)	IFRM (9)	ITL (12)
P2 remote	ACC (2)	ACC (4)	IFRM (6)	IFRM (8)
P1 probable	ACC (1)	ACC (2)	ACC (3)	ACC (4)

Risk Evaluation Score	Definition	Abbreviation
1–4	Acceptable	ACC
5–9	Investigate Further Risk Mitigation	IFRM
10–20	Intolerable, unacceptable	ITL

Quelle: NeuroTransData GmbH | NeuroTransConcept GmbH

Tabelle 1: Die Einteilung der Risiken erfolgt anhand einer Risikomatrix mit dem Ziel, durch Qualitätssicherungsmaßnahmen das Eintrittsrisiko für kritische Risiken so weit wie möglich zu senken.

Prozess zur Verbesserung der Qualität bei Datendokumentation und -erfassung innerhalb des NTD-Netzwerks ein.

Eine wichtige Rolle spielt hierbei die Reduzierung potenzieller Risiken als zentrales Instrument der Qualitätssicherung. Betrachtet werden hierzu sämtliche Prozesse von Dateneingabe bis Auswertung der Ergebnisse, u. a.:

- Funktionalität der Systeme
- Dateneingabe und Datentransfer
- Nutzerverhalten und -aktionen
- Beschreibungen, Instruktionen, Datenfeld-Benennungen.

Die Einteilung der Risiken erfolgt anhand einer Risikomatrix, aus der wiederum Maßnahmen zur Risiko-Minimierung

abgeleitet werden. Durch den Einsatz geeigneter Qualitätssicherungsmaßnahmen wird nun versucht, das Eintrittsrisiko für kritische Risiken so weit wie möglich zu senken.

Datenschutz

Einwilligung (Informed Consent)

Die NTD-Registerdatenbank ist in ein hochqualifiziertes Datensicherheitssystem eingebunden, das zusammen mit der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) entwickelt und 2012 von der Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer geprüft und positiv votiert wurde. Eine erneute Prüfung in 2017 durch die Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein bestätigte diese Einschätzung.

zung. Die gesetzlichen Vorgaben des Datenschutzes, insbesondere des BDSG und der DSGVO, werden durch ein geeignetes Einwilligungs- und Verschlüsselungsverfahren gewährleistet.

Die NTD Register-Datenbank wird zur Identifikation geeigneter Patienten für Studien, für patientenübergreifende Auswertungen im Rahmen von Versorgungsforschung und gesundheitsökonomischen Fragestellungen, sowie zur Kopplung mit klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen im Sinne eines Single Source-Ansatzes eingesetzt. Personenbezogene Daten der Patienten werden auf Grundlage einer Einwilligung verarbeitet (Art. 6 Abs. 1 lit. a DSGVO, Art. 9 Abs. 2 lit. 6 DSGVO).

Die personenbezogenen Daten werden langfristig gespeichert. Wenn ein Patient von der Teilnahme zurücktritt, werden keine weiteren Daten erhoben. Die bereits erhobenen Daten werden anonymisiert, d.h., ohne Rückschlussmöglichkeit auf die Person weiter genutzt. Eine direkte Zuordnung der Daten zur Person ist im Falle einer Anonymisierung ausgeschlossen. Auf Wunsch kann bei Widerruf der Einwilligung der Patient die Löschung der erhobenen Daten beantragen. Sollte NTD den Betrieb des Registers einstellen, geht die Nutzung der Daten auf den Rechtsnachfolger oder eine wissenschaftlich-medizinische Fachgesellschaft über.

Anonymisierungsprozess

Liste der Abkürzungen:

AID	Identifikationsnummer des behandelnden Arztes
KID	Daten eines definierten Kollektivs
IDAT	identifizierende Daten der Patienten
MDAT	medizinische Daten der Patienten
OrgDat	Stammdaten der Praxen und anderer Erhebungszentren

PID	Patientenidentifikationsnummer
PToken	Zugangscode eines Patienten
UID	User ID eines Patienten als Nutzer des Data Repository
VDB	Versorgungsdatenbank.

Die verschlüsselte Patientenliste mit IDAT und die Versorgungsdatenbank (VDB) mit MDAT werden getrennt betrieben. Ein Patient erhält eine mit den IDAT gespeicherte Identifikationsnummer im Data Repository, die PID. Diese ist dem behandelnden Arzt bekannt und dient der eindeutigen Verknüpfung von Primärdaten mit dem Data Repository. Zugriff auf das Versorgungsmodul besteht nur für den behandelnden Arzt (AID) im Behandlungszusammenhang. Die AID werden in der Organisationsdatenbank verwaltet. Regelmäßig wird von einer Einbehandler-Situation ausgegangen. Die behandelnden Ärzte erhalten daher bei entsprechender Berechtigung Zugriff auf die kompletten MDAT in jeglicher Form der Aufbereitung. Ein Zugriff auf MDAT erfolgt immer über die Patientenliste.

Ein Zugriff der NeuroTransData GmbH auf das Versorgungsmodul erfolgt ausschließlich zu Administrationszwecken. Die IDAT werden zentral verschlüsselt gespeichert. Hierbei kommt als symmetrisches Verschlüsselungsverfahren AES 256 gemäß Empfehlungen des Bundesamts für Sicherheit in der Informationstechnik zur Anwendung. Der Schlüssel ist nur dem behandelnden Arzt bekannt. Eine Entschlüsselung der IDAT durch die NeuroTransData GmbH ist somit ausgeschlossen. Die Schlüssel werden von einem externen Trust Center an der Ludwig-Maximilians-Universität München verwaltet. Bei Datenextraktion und Übermittlung an Externe (z.B. unabhängiges Statistikinstitut) wird der folgende Prozess angewendet:

1. Nur MDAT werden extrahiert
2. Die ursprüngliche PID wird durch einen zufälligen Wert ersetzt.

Patienten mit schubförmig verlaufender MS im NTD-MS-Register zwischen 2010 und 2018

Index Jahr	Anzahl RRMS Patienten	Arztbesuche dokumentiert pro Jahr	DMT Zyklen pro Jahr	Schübe pro Jahr	MRT pro Jahr
2010	5.286	16.647	4.564	1.846	3.137
2011	6.752	24.593	5.840	2.676	4.021
2012	7.126	23.620	6.289	2.636	3.117
2013	7.621	26.141	6.489	2.463	3.866
2014	7.679	28.574	7.635	2.094	3.978
2015	8.153	28.615	7.503	1.988	3.842
2016	8.372	29.694	7.496	1.776	3.688
2017	8.904	30.834	7.724	1.641	3.415
2018	8.532	28.917	7.182	1.261	3.427
2010–2018	17.079	237.635	13.272	18.381	32.491
Mittelwert/Jahr * pro Patient	7.603	3,47*	6.747	0,27*	0,47*
Standard-abweichung	1.105,43	2,44	1.056,49	0,59	0,71

RRMS = relapsing-remitting-multiple sclerosis; schubförmig-remittierende Multiple Sklerose;

DMT = disease modifying therapies, krankheitsmodifizierende Therapien;

MRT = Kernspintomographische Untersuchungen

Quelle: NeuroTransData GmbH | NeuroTransConcept GmbH

Tabelle 2: Die Integration der Datenerfassung in den Alltag der Patientenversorgung wird an den Kennzahlen für die kontinuierlich über die Jahre gleichmäßig dokumentierte Datendichte deutlich.

Durch die ausschließliche Extraktion der MDAT und das Ersetzen der PID mit einem zufälligen Wert stellt NTD die vollständige Anonymisierung der Daten sicher.

Datenqualität

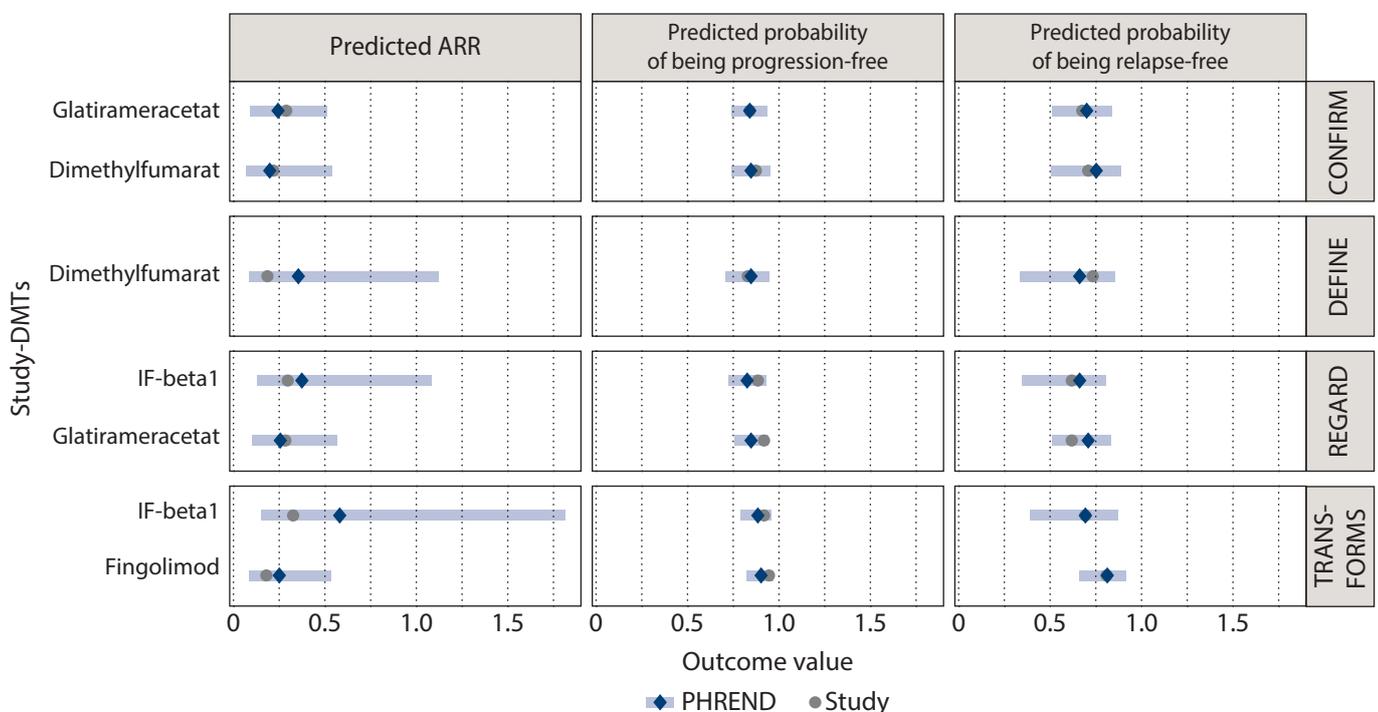
Durch Integration der Datenerfassung in den Alltag der Patientenversorgung gelingt es seit Jahren konstant, eine hohe Datendichte und -qualität zu erreichen. Die Kontinuität

der Datenerfassung lässt sich an den in Tabelle 2 illustrierten Kennzahlen dokumentieren.

Analysen und Auswertungen

Die seit 2008 erfassten Daten werden für die Versorgungsforschung genutzt. Hierfür werden die Informationen pseudonymisiert entsprechend der jeweiligen Fragestellung extrahiert und gepoolt sowie bei Übermittlung an

Vorhersage PHREND® vs. Studienverlauf für CONFIRM, DEFINE, REGARD, TRANSFORMS



Quelle: NeuroTransData GmbH | NeuroTransConcept GmbH

Abbildung 2: Die Ergebnisse der von PHREND errechneten Vorhersagen für die Wirksamkeit der zur Verfügung stehenden Medikamente im Vergleich zu den Ergebnissen aus klinischen Studien belegen die Validität der Prädiktionen.

extern anhand des o.g. Prozesses anonymisiert. Aufgrund der hohen Datendichte und langen Beobachtungsdauer können auch komplexe Fragestellungen mit qualifizierten und validierten statistischen Methoden untersucht werden (z. B. vergleichende Wirksamkeitsanalysen von Medikamenten, Änderungen in den Charakteristika von Patientenkohorten, sozioökonomische Auswirkungen dieser Änderungen in der Versorgungslandschaft).

So unterstützt NTD/NTC seit Jahren mit Real-World-Daten z. B. die AMNOG-Verfahren (Arzneimittelmarktneuord-

nungsgesetz) zur Preisfindung bei Neuzulassung von Arzneimitteln. Wissenschaftliche Projekte werden regelmäßig auf nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt und in hochrangigen Journalen publiziert. NTD/NTC initiierte in den letzten Jahren gemeinsame Projekte mit akademischen Einrichtungen sowie Institutionen der medizinischen Versorgungslandschaft in Deutschland. Die NTD-Registerdaten bilden zudem die Grundlage für ambitionierte NTD-eigene Projekte wie die Prädiktion der Therapiewirksamkeit beim einzelnen Patienten mit schubförmig

Beurteilung des NTD-MS-Registers mittels der EUnetHTA-WP5b-Standards für Register

Area	Item	Individual score	Area score	Maximum score
Methodological Information	1. Type of registry	2	14	14
	2. Objectives and research questions	2		
	3. Setting	2		
	4. Duration	2		
	5. Size	2		
	6. Inclusion and exclusion criteria	2		
	7. Follow-up	2		
Essential Standards	8. Registry protocol	2	23	24
	9. Governance structure	2		
	10. Quality assurance	2		
	11. Financing	2		
	12. Data collection	2		
	13. Minimum data set	2		
	14. Data dictionary	2		
	15. Standard definitions, terminology and specifications	2		
	16. Confounders	1		
	17. Data cleaning	2		
	18. Protection, security and safeguards	2		
	19. Informed consent	2		
Additional Requirements	20. Interoperability readiness	1	5	6
	21. Data sources	2		
	22. Ethical committee	2		



Quelle: NeuroTransData GmbH | NeuroTransConcept GmbH

Abbildung 3: Die Eunethta-Kriterien ermöglichen es, die Qualität indikationsspezifischer Register transparent überprüfbar zu machen.

verlaufender Multipler Sklerose (PHREND®) (siehe Abbildung 2).

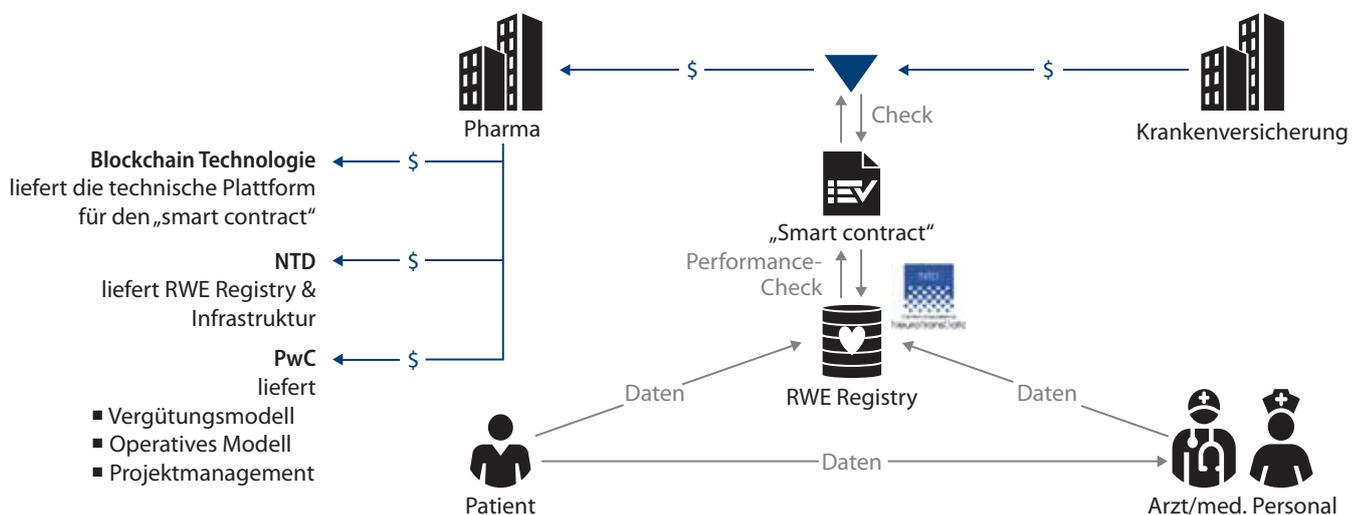
Umfangreiche Analysen mit etablierten mathematischen statistischen Verfahren belegen die Validität der für einen einzelnen Patienten getroffenen Prädiktionen bezüglich der bei ihm zu erwartenden Wirksamkeit der jeweiligen zur Verfügung stehenden Medikamente. Als Beispiel sind nachfolgend die Ergebnisse der PHREND® errechneten Vorhersagen für die Wirksamkeit im Vergleich zu tatsächlichen Ergebnissen aus klinischen Studien dargestellt,

die eine hohe Übereinstimmung dieser Ergebnisse für die jeweils vergleichbaren Patientenkohorten zeigen.

Ausblick

Die aktuellen konkreten Schritte der Zulassungsbehörden auf europäischer und nationaler Ebene werden die Qualität der bestehenden indikationsspezifischen Register transparent überprüfbar und damit vergleichbar machen. Es werden sich Qualitätskriterien entwickeln, die als Voraussetzung dafür definiert werden, welcher Schwierig-

Value-based payment-Modell mit Smart Contract



Quelle: NeuroTransData GmbH | NeuroTransConcept GmbH

Abbildung 4: Real-World-Daten können sowohl für vergleichende Nutzenbewertungen wie auch bei sozioökonomischen Verfahren wie dem Value-based-payment-Modell eingesetzt werden.

keitsgrad der Analyse und welche Aussagekraft der Ergebnisse auf der jeweiligen Datengrundlage qualifiziert und valide möglich sind. Am Beispiel der vorgeschlagenen Eunetha Wp5b-Kriterien kann die Qualität der NTD-Register nachvollzogen werden. Abbildung 3 zeigt die Selbstbewertung des NTD MS-Registers anhand der EUnetHTA WP5b-Standards. Die getroffenen Einschätzungen erfolgen auf Grundlage der für das NTD MS-Register entwickelten und schriftlich dokumentierten Unterlagen des Qualitätsmanagements einschließlich SOPs zu allen Abläufen der Datenerfassung, Datenmanagement und Speicherung, einschließlich der Pseudonymisierung der individuellen Patientendaten in Zusammenarbeit mit der Ludwig-Maximilians-Universität in München, ebenso wie die qualitäts-

chernden Maßnahmen bei Extraktion und Analyse der Real-World-Daten in Zusammenhang mit unseren Partnern von PwC Zürich. Das Datenmanagement des NTD MS-Registers wurde durch die Ethikkommissionen der Bayerischen Landesärztekammer und der Ärztekammer Nordrhein positiv bewertet.

Auf Grundlage der derart definierten qualifizierten Daten zusammen mit den in den letzten Jahren entwickelten statistischen Methoden zur Analyse und Kontrolle der Datenstrukturen, werden Real-World-Daten sowohl für vergleichende Nutzenbeurteilungen in der tatsächlichen Anwendung von Substanzen im Markt, bei Vergleichen mit einarmigen Studienpopulationen mit „gematchten“ vergleichbaren Real-World-Patientenkohorten mit anderen

aktiven Substanzen, als auch bei anderen sozioökonomisch innovativen Verfahren, wie Value-based-payment-Modellen (siehe Abbildung 4), wissenschaftlich fundiert, validiert und robust eingesetzt werden können.

Eine langfristige, lebende Datenerhebung in der klinischen Versorgung gelingt nur, wenn diese unmittelbare Vorteile in der alltäglichen Behandlung für die beteiligten Ärzte und Patienten generiert und so für eine kontinuierliche intrinsische Motivation zur Datenerfassung sorgt. Gestützt werden muss dieser Prozess durch zusätzlich benutzerfreundliche, weitestgehend automatisierte Abläufe auf Grundlage moderner IT-Strukturen.

Literatur

Aus der Kooperation von NTD und PwC auch in Zusammenarbeit mit akademischen Institutionen und der forschenden pharmazeutischen Industrie konnten über die vergangenen zehn Jahre viele wissenschaftlich und sozioökonomische Untersuchungen auf Grundlage der NTD Patientenregister durchgeführt werden.

Die Ergebnisse werden grundsätzlich auf wissenschaftlichen Tagungen und Symposien, bei Vorträgen, mittels Poster und Publikationen in die kontinuierliche Diskussion eingebracht. Zu den verschiedenen Bereichen dürfen wir beispielhaft auf folgende Publikationen verweisen:

Register-Grundlagen

Ngouongo, S.; Bergmann, A.; Wehrle, K.; Stausberg, J. (2013). Konzeption einer virtuellen dezentralen Patientenliste für ein Register in der ambulanten Versorgung. Vortrag für „58. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V.“, 01. – 05.09.2013, Lübeck, Deutschland.

Stausberg, J.; Ngouongo, S. (2012). Register- und Studienmanagementsystem der NeuroTransData GmbH – Datenschutzkonzept des Data Repository. Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE).

Stausberg, J.; Ngouongo, S. (2012). Register- und Studienmanagementsystem der NeuroTransData GmbH – Spezifikation – Beschreibung der Funktionalitäten eines Register- und Studienmanagementsystems. Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE).

Votum der Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer (BLÄK) vom 14.06.2012

Votum der Ethik-Kommission der Ärztekammer Nordrhein vom 25.04.2017

Analyse der Versorgungssituation und Versorgungsqualität

Weih, M.; Roßnagel, F.; Dikow, H.; Braune, S.; Bergmann, A. (2019).

Epidemiologische Daten zur Multiplen Sklerose in Deutschland und ihre Abbildung im ambulanten Register des Netzwerkes NeuroTransData (NTD). Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie (im Druck).

Scholl, S.; Thaler, L.; Roßnagel, F.; Schlegel, S.; Braisch, U.; Lehr, L.; Sedlmaier, R.; Freudensprung, U.; Muche, R.; Bergmann, A.; Schreiber, H. (2017). Adherence, cognition and behavioral outcomes in Multiple Sclerosis (MS) patients on dimethyl fumarate – 12-month results of a longitudinal registry study in German MS practice centers (TREAT). Poster für „3rd Congress of the European Academy of Neurology“, 24.06. – 27.06.2017, Amsterdam, Niederlande.

Bergmann, A.; Braune, S.; Gößwein, K.-H.; Ziemssen, T. (2017). Immunomodulatory therapy in 5798 relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) patients over time under special consideration of switching to oral DMD: a retrospective data analysis. Poster für „World Congress of Neurology“, 16.09. – 21.09.2017, Kyoto, Japan.

Strzelczyk, A.; Bergmann, A.; Biermann, V.; Braune, S.; Dieterle, L.; Forth, B.; Kortland, L.-M.; Lang, M.; Peckmann, T.; Schöffski, O.; Sigel, K.-O.; Rosenow, F. (2016). Neurologist adherence to clinical practice guidelines and costs in patients with newly diagnosed and chronic epilepsy in Germany. *Epilepsy Behav.* 2016 Nov;64(Pt A):75-82.

Vergleichende Wirksamkeitsanalysen im Versorgungsalltag

Braune, S.; Grimm, S.; van Hövell, P.; Heer, Y.; Meergans, M.; Hyde, R.; Bergmann, A. (2018). Characteristics of MS Patients Treated With PR-Fampridine in a Real-world Setting Based on the NeuroTransData Network in Germany. Poster für „35th Congress of the European Committee for Treatment and research in multiple sclerosis (ECTRIMS)“, 10.10. – 12.10.2018, Berlin, Deutschland.

Braune, S.; Grimm, S.; van Hövell, P.; Freudensprung, U.; Pellegrini, F.; Hyde, R.; Bergmann, A. (2018). Comparative effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate versus interferon, glatiramer acetate, teriflunomide, or fingolimod: results from the German NeuroTransData registry. *Journal of Neurology*;265(12):2980-2992.

Braune, S.; Bergmann, A.; Lang, M. (2016). Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 263(2), 327-333.

Schreiber, H.; Lang, M.; Kiltz, K. (2015). Is personality profile a relevant determinant of fatigue in multiple sclerosis? *Front.Neurol.* 6:2. doi: 10.3389/fneur.2015.00002.

Bergmann, A.; Braune, S.; Lang, M.; Kiltz, K.; Schreiber, H.; Gößwein, K.-H. (2015). Longterm immunomodulatory therapy in 4.938 outpatients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) under special consideration of switching to oral DMDs. Poster für „World Congress of Neurology“, 31.10. – 05.11.2015, Santiago, Chile.

Entwicklung von innovativen Strukturen zur Verbesserung der Patientenversorgung

Stühler E, Braune S, Lionetto F, Heer Y, Julesa E, Westermann C, Bergmann A, van Hövell P, NeuroTransData Study Group (2019): Framework for personalized prediction of treatment response in relapsing remitting multiple sclerosis. *BMC Medical Research* (im Druck). Peikert, A.; Körwer, M.; Tozzi, V.; Dikow, H.;

Roßnagel, F.; Schnabel, S.; Braune, S. (2019). Therapieoptimierung bei Migrärepatienten. Ein Projekt des NTD Kopfschmerz- und Migräne- Registers als digitale Plattform für interaktives Patientenmanagement und Versorgungsforschung. Poster für „Deutscher Schmerzkongress 2019“, 09.10. – 12.10.2019, Mannheim, Deutschland.

Bergmann, A.; Braune, S.; Rossnagel, F. (2019). Nutzung der innovativen digitalen Plattform DESTINY zur Durchführung von prospektiven, nicht-interventionellen Studien am Beispiel von CLADBRAVE (Effect of CLADriBine treatment on pharmacoeconomic parameters and social resources in a ReAl-world environment). Poster für „92. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)“, 25.09. – 28.09.2019, Stuttgart.

Körwer, M.; Peikert, A.; Dikow, H.; Wehrle, K.; Rossnagel, F.; Hägele, M.; Bönig, M.; Schnabel, S.; Bergmann, A.; Braune, S. (2019). NeuroTransData Kopfschmerz-Register: Digitale Plattform für interaktives Patientenmanagement und Versorgungsforschung. Poster für „92. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)“, 25.09. – 28.09.2019, Stuttgart.

Bergmann, A.; Braune, S.; Dikow, H.; Roßnagel, F. (2019). Trends in disease-modifying therapies´ (DMTs) use and efficacy between 2010 and 2017 in outpatients with relapsing-remitting-multiple-sclerosis (RRMS) in Germany. Poster für „35th Congress of the European Committee for Treatment and research in multiple sclerosis (ECTRIMS)“, 11.09. – 13.09.2019, Stockholm, Schweden.

Braune, S.; van Hövell, P.; Drewek, A.; Stühler, E.; Bergmann, A. (2019). PHREND©: External validation of model to predict individual efficacy of disease modifying therapies (DMT) in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Poster für „35th Congress of the European Committee for Treatment and research in multiple sclerosis (ECTRIMS)“, 11.09. – 13.09.2019, Stockholm, Schweden.

Braune, S.; Bergmann, A. (2019). Letter to the editor on „Multiple sclerosis registries in Europe – An updated mapping survey“ published in Multiple Sclerosis and Related Disorder 27 (2019) 171–178. Multiple Sclerosis and Related Disorders, Volume 28, 262.

Braune S, Tacke S, Rovituso DM, Ziemssen T, Lehmann P, Bergmann A, Kuerten S, NeuroTransData Study Group In-vivo B-cell activity predicts response to treatment with glatiramer acetate and interferons in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Submitted American Academy of Neurology 2020

Braune, S.; van Hövell, P.; Grimm, S.; Drewek, A.; Stühler, E.; Ziemssen, T.; Bergmann, A. (2018). Supporting personalized treatment decisions in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS). Poster für „70th Annual AAN Meeting“, 21.04. – 27.04.2018, Los Angeles, USA.

Braune, S.; van Hövell, P.; Grimm, S.; Drewek, A.; Stühler, E.; Bergmann, A. (2018). PHREND®: Kohorten-basierte externe Validierung der Prädiktion des Verlaufes der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS). Poster für „91. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)“, 30.10. – 03.11.2018, Berlin.

BEIRAT DER INTERDISZIPLINÄREN PLATTFORM

Dr. Jürgen Bausch	Dr. Harald Herholz	Prof. Dr. Jörg Ruof
Wolfgang van den Bergh	Prof. Dr. Wolfgang Greiner	Dr. Sibylle Steiner
Dr. Markus Frick	Dr. Ulf Maywald	Dr. Florian Staeck
Dr. Antje Haas	Dr. Heinz Riederer	Prof. Dr. Bernhard Wörmann

DISKUSSIONSTEILNEHMER

Dr. Jürgen Bausch	Philipp Huwe	Prof. Dr. Jörg Ruof
Sabine Beckmann	Dr. Barbara Höfgen	Ulrike Schmidt
Dr. Antje Behring	Prof. Dr. Janbernd Kirschner	Dr. Florian Staeck
Dr. Arnfin Bergmann	Dr. Werner Kulp	Prof. Dr. Jürgen Stausberg
Prof. Dr. Stefan Braune	Lothar Kuntz	Dr. Sibylle Steiner
Prof. Dr. Karl Broich	PD Dr. Stephan Lange	Dr. Katharina Thiele
Dr. Johannes Bruns	Dr. Wiebke Löbker	Jan Daniels-Trautner
Claus Burgardt	Thomas Mayer	Prof. Dr. Andrew Ullmann
Prof. Dr. Dr. Birgit Burkhardt	PhD Peter Mol	Wolfgang van den Bergh
Dr. Mathias Flume	Dr. Christine Mundlos	Dr. Julia Wagle
Dr. Markus Frick	Dr. Bernadette Pöllinger	Frank Wallbrecht
Dr. Antje Haas	Dr. Hendrik Pügge	Prof. Dr. Jürgen Wasem
Dr. Harald Herholz	Dr. Heinz Riederer	

IMPRESSUM**HERAUSGEBER**

Redaktionsbeirat der
Interdisziplinären Plattform:
Dr. Harald Herholz
Kassenärztliche Vereinigung Hessen
Europa-Allee 90
60486 Frankfurt am Main

VERLAG

Springer Medizin Verlag GmbH
Wolfgang van den Bergh,
Chefredakteur
Am Forsthaus Gravenbruch 5
63263 Neu-Isenburg
Handelsregister: Amtsgericht Berlin
Charlottenburg
HRB: 167094 B
Umsatzsteuer-ID: DE 230026696

Telefon: +49 6102 5060
Mail-Adresse: info@aerztezeitung.de

REDAKTIONELLE BEARBEITUNG

Dr. Florian Staeck
Wolfgang van den Bergh

AUTOREN

Prof. Dr. Peter Mol
Prof. Dr. Jürgen Stausberg
Prof. Dr. Andrew Ullmann
PD Dr. Stephan Lange
Prof. Dr. Dr. Birgit Burkhardt
Prof. Dr. Stefan Braune
Prof. Dr. Janbernd Kirschner
Dr. Antje Behring
Dr. Arnfin Bergmann
Dr. Florian Staeck

BILDNACHWEIS

Titelbild:
smolaw11 / stock.adobe.com

LAYOUT / GRAFIK

Sandra Bahr
Oliver Hippmann

DRUCK

F&W Druck- und Mediencenter GmbH
Holzhauser Feld 2, 83361 Kienberg

 Springer Medizin

© Springer Medizin Verlag GmbH,
Berlin, März 2020
ISSN 2364-91X

In Zusammenarbeit und mit freundlicher Unterstützung der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, DAK Gesundheit, MSD Sharp & Dohme GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH, Roche Pharma AG, Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., Xcenda GmbH

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

Welchen (Zusatz-) Nutzen haben Registerdaten?

Heft 10
März 2020
ISBN 2364-916X