

Real-World Data: Was ist das und was bringt es für MS-Betroffene?

MS Informationstag - 18. März 2017

Johannes Lorscheider

„Real-World Data“ und MS

Was ist das überhaupt?

- Wie entsteht neues Wissen in der Medizin?
- Was sind die Herausforderungen bei der Auswertung?
- Beispiele:
 - MSBase, ein internationales MS-Register
 - Schweizerische MS-Kohortenstudie (SMSC)
 - MS Atlas, Multiple Sclerosis International Federation (MSIF)

Was nützt das MS-Betroffenen?

- Offene Fragen und einige Antworten

Wie entsteht neues Wissen in der Medizin

Randomisiert-kontrollierte Studien

- Zuteilung per Zufall in eine Behandlungsgruppe und eine Kontrollgruppe
- Oft enge Ein- und Ausschlusskriterien
- Teilnehmer und Arzt wissen nicht, wer die Behandlung erhält (“doppelblind“)

Daten aus der „echten Welt“

- Beobachtungsstudien, Register
- Anspruchsvolle statistische Auswertung



Randomized controlled trials



Real-world evidence studies

Experimental/
interventional trial

Protocol-driven, compliance with Good Clinical Practice (GCP) mandatory

Efficacy and safety primary outcomes

Narrow and restricted patient population with extensive inclusion and exclusion criteria 

Gold standard or placebo comparators used

Patients are randomized and blinded to treatment

 High cost per patient

Internal validity

Valuable to regulators 

Key advantages are the randomized and controlled design and the use of gold-standard comparisons

Key limitations are the restricted patient population resulting in limited generalizability of the data, high cost and short timeframe

Observational/
non-interventional trial

Usually care-driven, results derived from clinical practice

Primary outcomes are long-term efficacy and safety, effectiveness and economic assessments

 Wide and unrestricted patient population with few exclusions including co-morbidities

No comparators used or compared to standard clinical practice

No randomization or blinding

 Low cost per patient (due to large number of patients)

Relevant to clinical practice

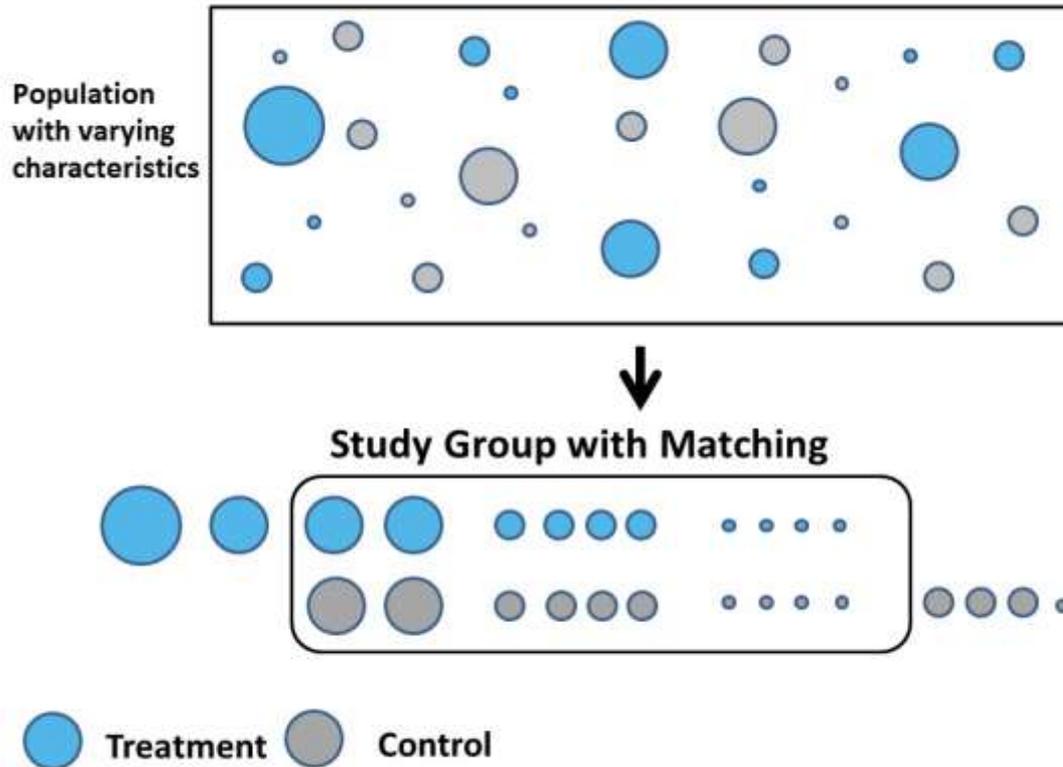
Valuable to payers 

Key advantages are the broad patient population producing more generalizable data and collection of a wide variety of real-world outcomes

Key limitations are the non-randomized design leading to bias

“Propensity score matching”

- Statistisches Verfahren, um Gruppen mit ähnlichen Grundeigenschaften zu bilden
- Gemessene Unterschiede sind mit hoher Wahrscheinlichkeit durch verschiedene Behandlungen bedingt



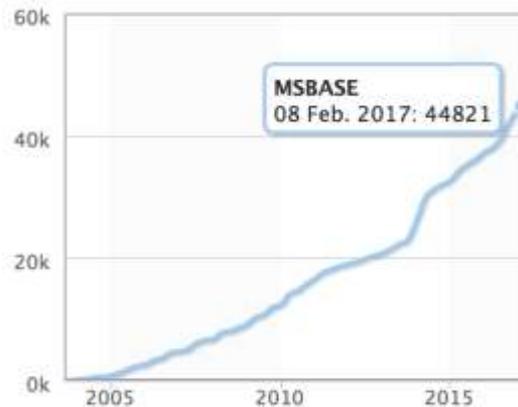
Fragen

- Was schützt nach einem Schub unter Interferon oder Glatirameracetat besser vor neuen Schüben: Natalizumab oder Fingolimod?
- Ist es sicher, nach einer Zeit in der die MS stabil ist, die Behandlung auszusetzen?
- Welche Faktoren beeinflussen die Zunahme von Behinderung?
- Ab wann kann man von sekundär progredienter MS sprechen?
- Wie sieht die Versorgung von MS-Betroffenen weltweit aus?

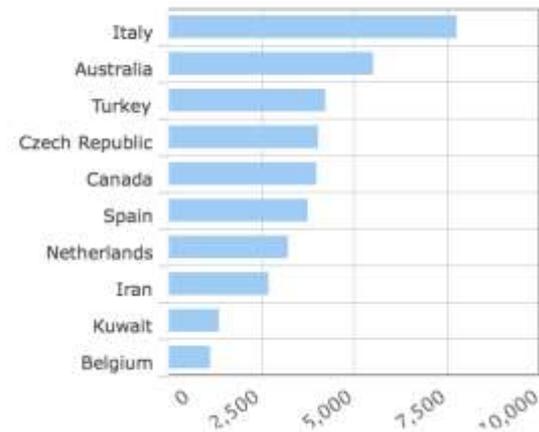
MSBase: Beispiel für ein internationales Register



Patient Enrollments by Date

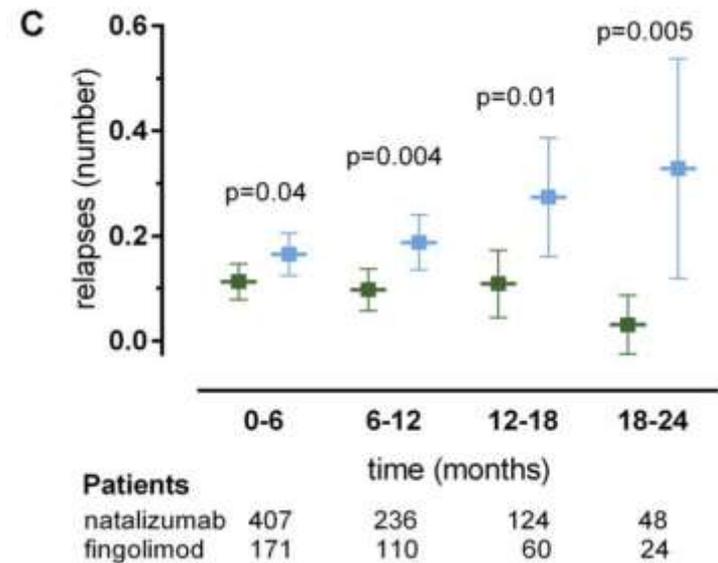
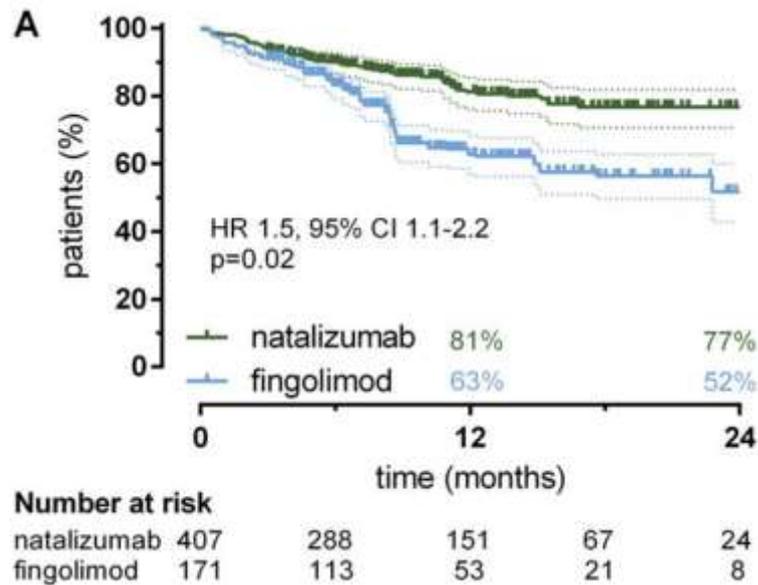


Top 10 country enrollment



Natalizumab oder Fingolimod?

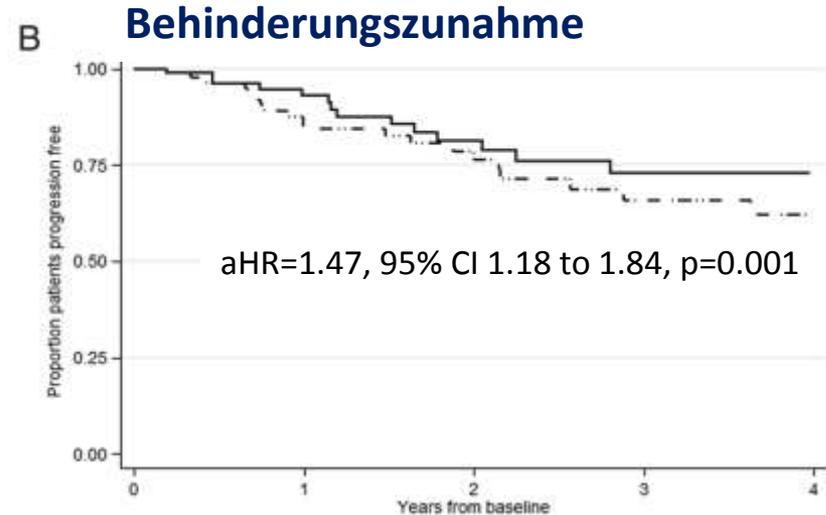
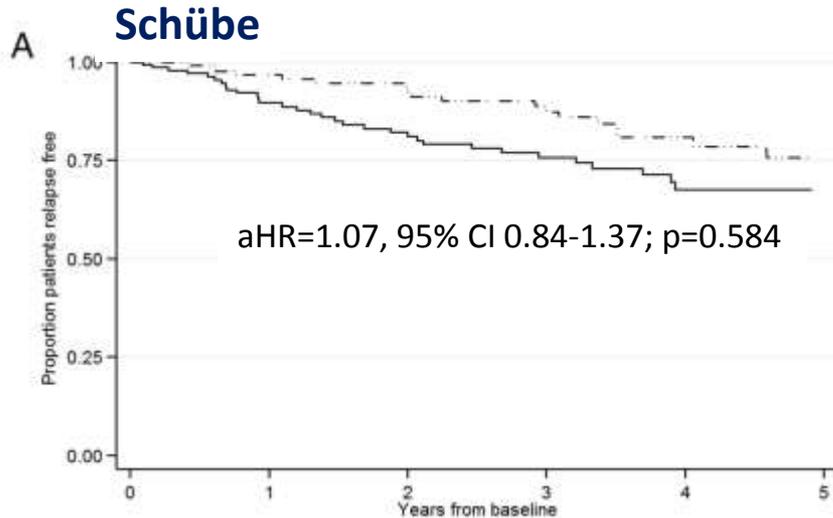
578 MS-Betroffene, die nach einem Schub von Interferon oder Glatiramacetat auf Natalizumab oder Fingolimod umgestellt wurden:



Nach einem Schub trotz Behandlung mit Interferon oder Glatiramacetat schützt Natalizumab besser vor neuen Schüben als Fingolimod.

Should I stay or should I go?

- 1339 MS Betroffene
 - 5 Jahre keine Schübe unter Behandlung mit Interferon oder Glatirameracetat
- 455 stoppen die Behandlung
→ 854 bleiben unter Behandlung



Patienten, die die Behandlung abbrechen, hatten ein 50% höheres Risiko, eine bleibende Behinderung zu entwickeln.

Was beeinflusst langfristig die Zunahme von Behinderung?

- 2466 MS-Betroffene wurden über mindestens 10 Jahre nachverfolgt
- Untersuchung von Einflussfaktoren auf langfristige Behinderung

- **Negativ**

- Schübe, v.a. Schübe trotz Behandlung

- **Positiv**

- Zeit unter Behandlung
- Schwangerschaften

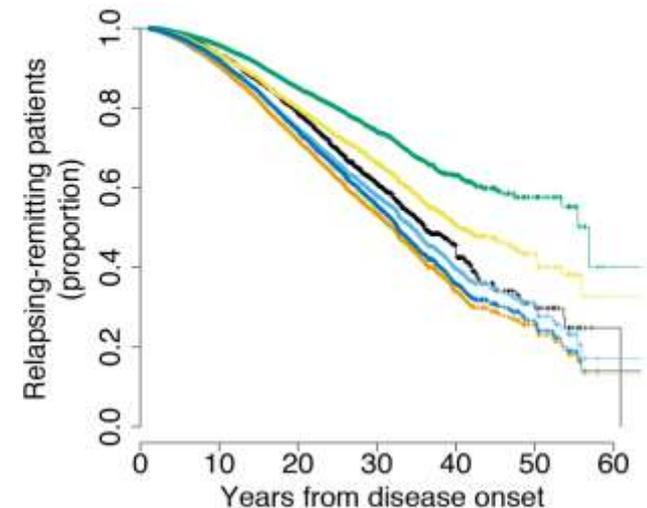
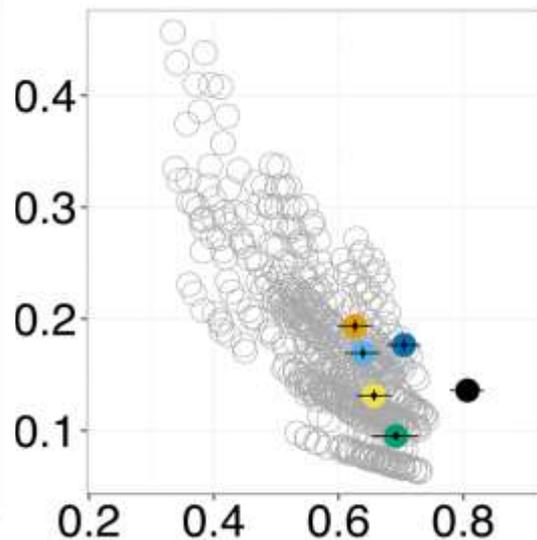
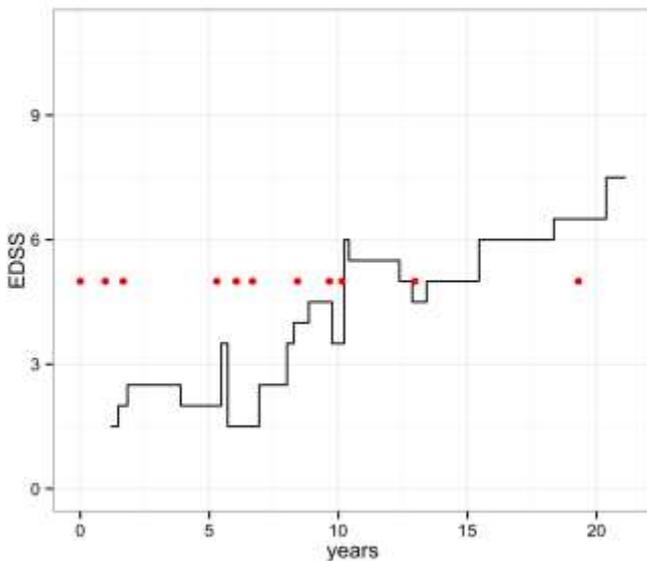
TABLE 3. Predictors of Median 10-Year EDSS Change, n = 2,466

Predictor	Unadjusted Models		Adjusted Model ^a	
	β Coefficient (95% CI)	p	β Coefficient (95% CI)	p
Gender				
Female	Reference	—	Reference	—
Male	0.00 (-0.20 to 0.20)	0.999	0.14 (-0.02 to 0.31)	0.089
Age at onset, 10-year units	0.00 (-0.10 to 0.10)	0.999	0.41 (0.32 to 0.50)	5.8×10^{-18}
Disease duration at baseline, 5-year units	0.16 (0.10 to 0.23)	9.7×10^{-7}	0.36 (0.29 to 0.43)	1.8×10^{-23}
Post-baseline relapses, ARR in first 10 years of follow-up	1.11 (0.87 to 1.35)	4.1×10^{-14}	1.14 (0.91 to 1.37)	1.9×10^{-22}
Cumulative exposure to IFN β /GA therapy	-0.73 (-1.03 to -0.43)	1.8×10^{-6}	-0.86 (-1.13 to -0.58)	1.3×10^{-8}
Number of pregnancies during follow-up				
Male	Excluded	—	Excluded	—
0	Reference	—	Reference	—
≥ 1	-0.50 (-2.18 to 1.18)	0.560	-0.36 (-0.62 to -0.09)	0.009

Quantile median regression analysis.
^aAdjusted modeling included adjustments for first DMT identity, baseline EDSS score, and country.
 ARR = annualized relapse rate; CI = confidence interval; EDSS = Expanded Disability Status Scale; GA = glatiramer acetate; IFN β = interferon- β .

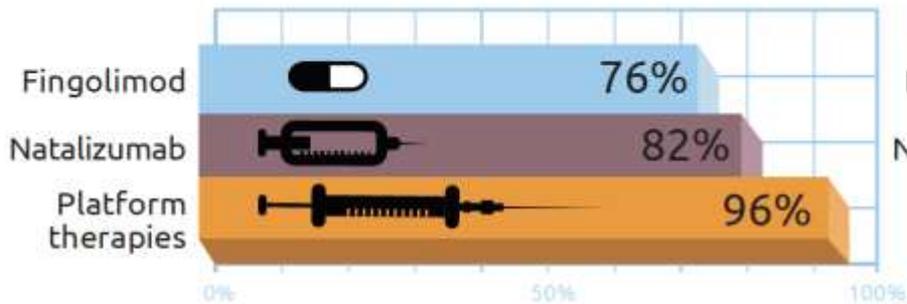
Wann kann man SPMS diagnostizieren?

- Problem in Studien: Keine klare und reproduzierbare Definition von SPMS
 - Langzeitbeobachtung von 17365 MS Betroffenen
 - Untersuchung von 576 verschiedenen Definitionen von SPMS
- Objektive Definition von SPMS basierend auf dem EDSS
- Ähnlich akkurat, wie Erkennung durch die behandelnden Ärzte, aber reproduzierbar und ermöglicht die Diagnose ca. 3 Jahre früher

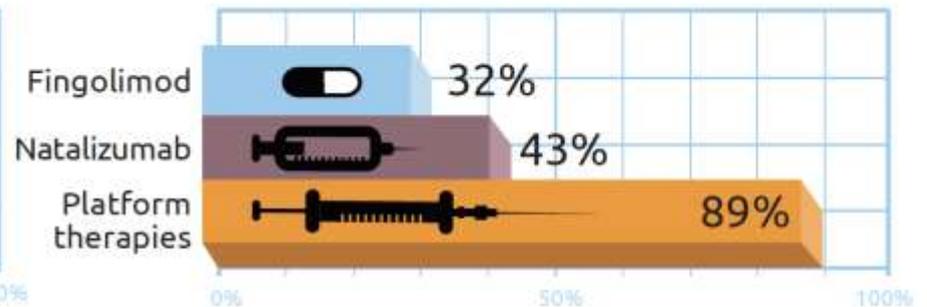


Zugang zu immunmodulierender Behandlung

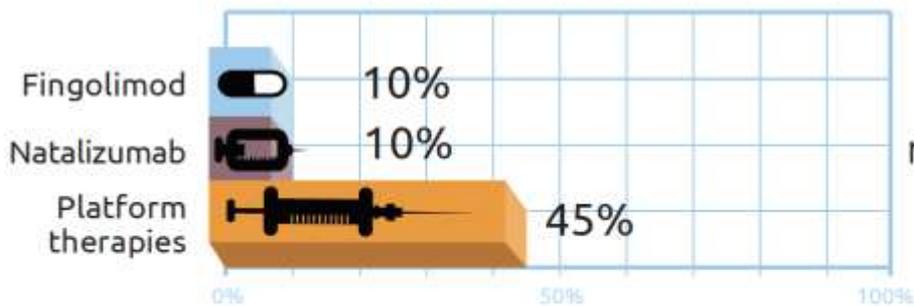
HIGH INCOME COUNTRIES



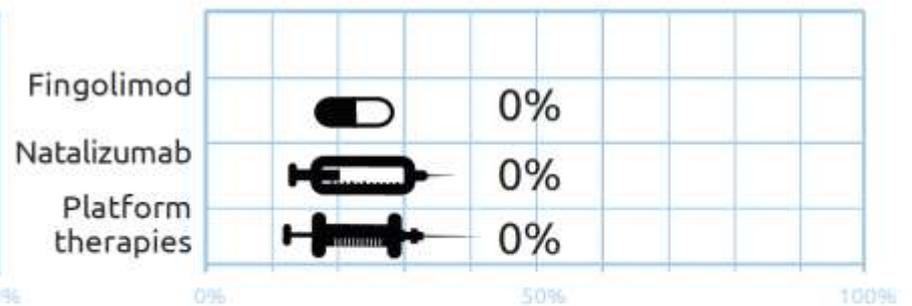
UPPER MIDDLE INCOME COUNTRIES



LOWER MIDDLE INCOME COUNTRIES

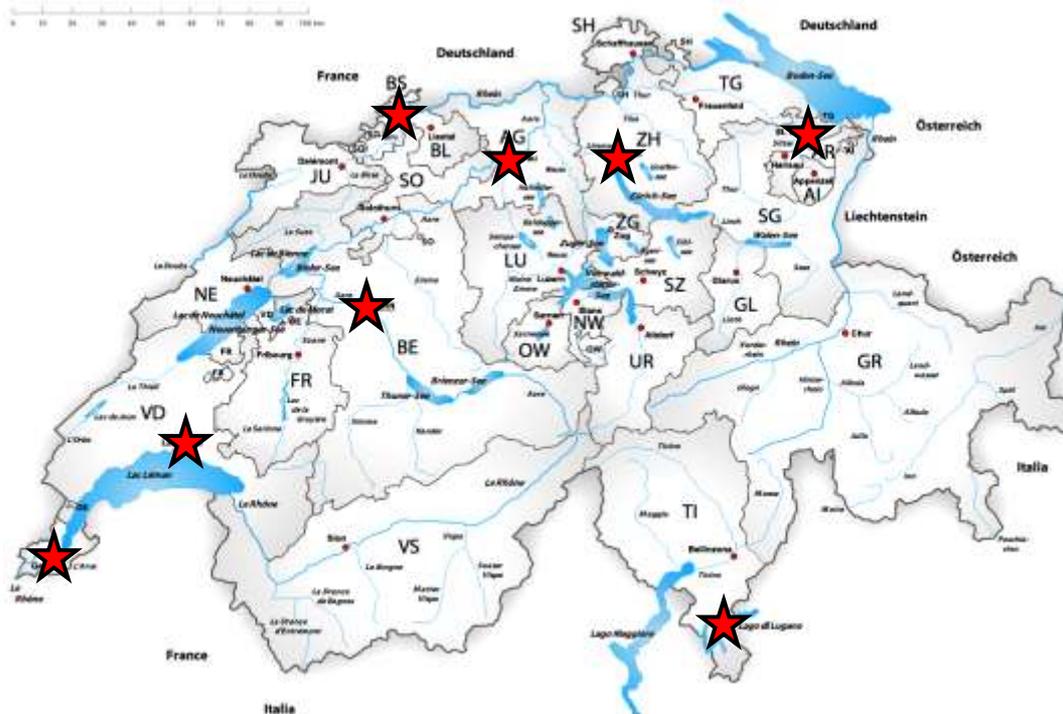


LOW INCOME COUNTRIES

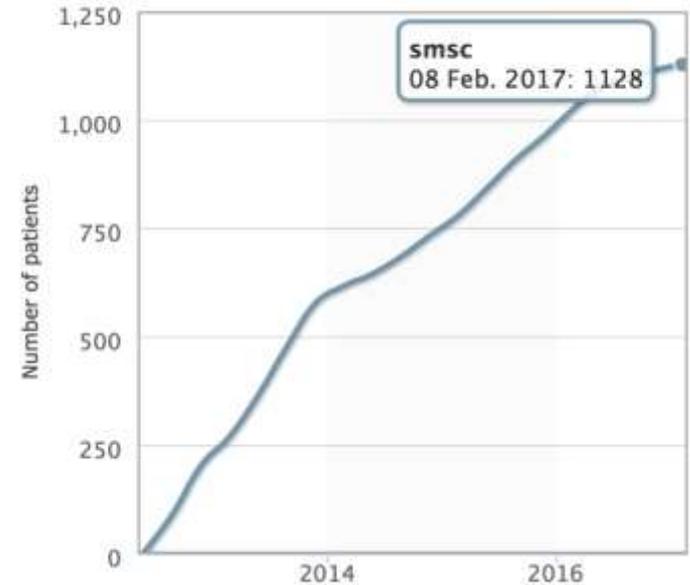


Weltbank-Klassifikation	BIP pro Einwohner	Beispiel
Niedriges Einkommen	<\$1,035	Afghanistan, Südsudan
Unteres mittleres Einkommen	\$1,036 - \$4,085	Kapverden, Mongolei
Oberes mittleres Einkommen	\$4,086 - \$12,615	Brasilien, Angola
Hohes Einkommen	>\$12,616	Kanada, Lettland
Sehr hohes Einkommen?	\$86,600	Schweiz

Die schweizerische MS-Kohortenstudie (SMSC)



Patient enrolment by date



Die schweizerische MS-Kohortenstudie (SMSC)

- Hohe Datenqualität:
 - Niedrige Rate von Studienabbrechern (6%)
 - Standardisierte Datenerfassung
 - Kontinuierliche Qualitätssicherung
- Erfassung von bildgebenden Daten (> 2000 erfasste MRI)
- Gewinnung von Bioproben für spätere Untersuchungen (>99% Blutproben, 181 Liquorproben)
 - Erforschung von Biomarkern für bedarfsangepasste, individualisierte Therapie
- Laufende Forschungsprojekte, Kooperation mit dem MS-Register

Zusammenfassung

- Real-World Data = Grosse und kleine Beobachtungsstudien
- Die statistische Auswertung ist anspruchsvoll aber machbar
- Ergebnisse von Beobachtungsstudien leisten einen wichtigen Beitrag zur Beantwortung wissenschaftlichen Fragen mit direkter Relevanz für MS-Betroffene

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!