

**"VI HAR EN IDÉ OM EN RANDOMISERAD
REGISTERSTUDIE. HUR GÖR VI FÖR ATT GÅ FRÅN
ORD TILL HANDLING OCH ETT LYCKAT
RESULTAT?"**

BERTIL LINDAHL

Nordic Conference on Pragmatic Clinical Studies

12–13 DECEMBER 2017, UPPSALA, SWEDEN

<http://www.npcs.se/>

- 
- | | |
|-------|---|
| 10.00 | Opening of conference and welcome note
Patric Amcoff, Director, Forum Uppsala-Örebro
Jonas Oldgren, Executive Director, UCR |
| 10.15 | Key note lecture: Pragmatic clinical studies in the context of healthcare and registries
Robert Califf, Vice Chancellor for Health Data Science, Duke University |
| 11.00 | Short break |
| 11.15 | Pragmatic clinical studies in the context of healthcare and registries
Elisabeth Björk, Vice President, Late Clinical Development at AstraZeneca
Mats G Hansson, Coordinator, PREFER
Stefan James, Scientific Director, UCR
Panel discussion |
| 12.30 | Lunch and exhibition, including vendor presentations |
| 13.30 | Regulatory challenges to pragmatic clinical studies in the Nordic countries
Catarina Andersson Forsman, Director General, Swedish Medical Products Agency
Bettina Ryll, Chair, ESMO Patient Advocates Working Group
Jörgen Svidén, Administrative Director, Swedish Central Ethical Review Board
Gunnar Gislason, Research Director, The Danish Heart Foundation
Panel discussion |
| 15.00 | Coffee and exhibition, including vendor presentations |
| 15.30 | Experiences from previous and current pragmatic clinical studies
Matthew Roe, Professor of Medicine, Duke Clinical Research Institute (ADAPTABLE)
Andrew Roddam, Vice President & Global Head Epidemiology at GSK (Salford study) |



Klassisk, ”förklarande”, klinisk prövning

“Explanatory trials are designed to find out whether a treatment has any efficacy (usually compared with placebo) under ideal, experimental conditions”

Pragmatisk klinisk prövning

“Pragmatic trials are designed to find out about how effective a treatment actually is in routine, everyday practice. ”

Observationell, ”real life”, studie

“Utnyttjar “naturliga experiment” för att t.ex. jämföra hur olika behandlingar fungerar (fungerat) i den kliniska vardagen”

Randomiserade Studier - RCT

Styrkor

Korrekt designade RCT av tillräcklig storlek är bäst för att jämföra effekten av beh/läkemedel

Utplånar/reducerar icke önskvärda skillnader mellan de studerade grupperna

Svagheter

Dyra

Tar lång tid att genomföra och planera

Ofta mycket selekterad population

Ofta selekterade studie center

Ofta används surrogat endpoints

Ofta företagsfinansierade endast ekonomiskt intressanta studier genomförs

Ibland prematurt avbrutna pga ekonomiska skäl eller för långsam rekrytering

Register studier

Svagheter

Confounding factors ofta omöjliga att fullt kompensera för trots avancerad statistik

Datakvalitén ofta sämre

Missing values – kan ge oönskad selektion

Fodrar ofta avancerad statistik med multivarabel analys och propensity score, svårvärderat, "svarta lådan" effekten, risk för övervärdering.

Styrkor

Kliniskt viktiga endpoints – sällan surrogat endpoints

Stora studerade grupper tillåter analys av ovanliga händelser och endpoints

Oselekterade populationer – generaliserbara resultat till "alla" patienter

Alla centers är med – resultaten kan generaliseras till alla typer av sjukhus

Billigare

Snabbare

Interventionella studier med hjälp av Register

1. Kontrollerade studier (matchad kontroll, historisk kontroll etc)
2. R-RCT
 1. Randomiserade på individnivå
 2. Randomiserad på enhets/klinik-nivå (s.k. klusterrandomisering)

Ny studiedesign – R-RCT



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE
**The Randomized Registry Trial — The Next Disruptive
Technology in Clinical Research?**

Michael S. Lauer, M.D., and Ralph B. D'Agostino, Sr., Ph.D.

Register based RCTs

Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial):

1-year results

R F van Vollenhove
C Dackhammar, F A

ORIGINAL ARTICLE

A Correction Has Been Published >

Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Closure of mesenteric defects in laparoscopic gastric bypass: a multicentre, randomised controlled trial

Erik Stenberg, Eva Szabo, Göran Ågren, Johanna

Summary
Background Small bowel obstruction

ORIGINAL ARTICLE

Bivalirudin versus Heparin Monotherapy in Myocardial Infarction

David Erlinge, M.D., Ph.D., Elmir Omerovic, M.D., Ph.D., Ole Fröbert, M.D., Ph.D., Rikard Linder, M.D., Ph.D., Mikael Danielewicz, M.D., Mehmet Hamid, M.D., Eva Swahn, M.D., Ph.D., Loghman Henareh, M.D., Ph.D., Henrik Wagner, M.D.,



M.D., Ph.D.,
M.D., Ph.D., Fredrik

ard, M.D., Jens Jensen, M.D., Ph.D.,
M.D., Helena Wikström, M.D.,
M.D., Tim Tödt, M.D., Ph.D., Dan
on, M.D., Matthias Götzberg, M.D.,
D., Bo Lagerqvist, M.D., Ph.D.,
Peter Eriksson, M.D., Ph.D., Sasha

ORIGINAL ARTICLE

Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction

Robin Hofmann, M.D., Stefan K. James, M.D., Ph.D., Tomas Jernberg, M.D., Ph.D., Bertil Lindahl, M.D., Ph.D., David Erlinge, M.D., Ph.D., Nils Witt, M.D., Ph.D., Gabriel Arefalk, M.D., Mats Frick, M.D., Ph.D., Joakim Alfredsson, M.D., Ph.D., Lennart Nilsson, M.D., Ph.D., Annica Ravn-Fischer, M.D., Ph.D., Elmir Omerovic, M.D., Ph.D., Thomas Kallert, M.D., D. *Am Heart J.* 2011 Oct;162(4):700-707.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2011.07.027.

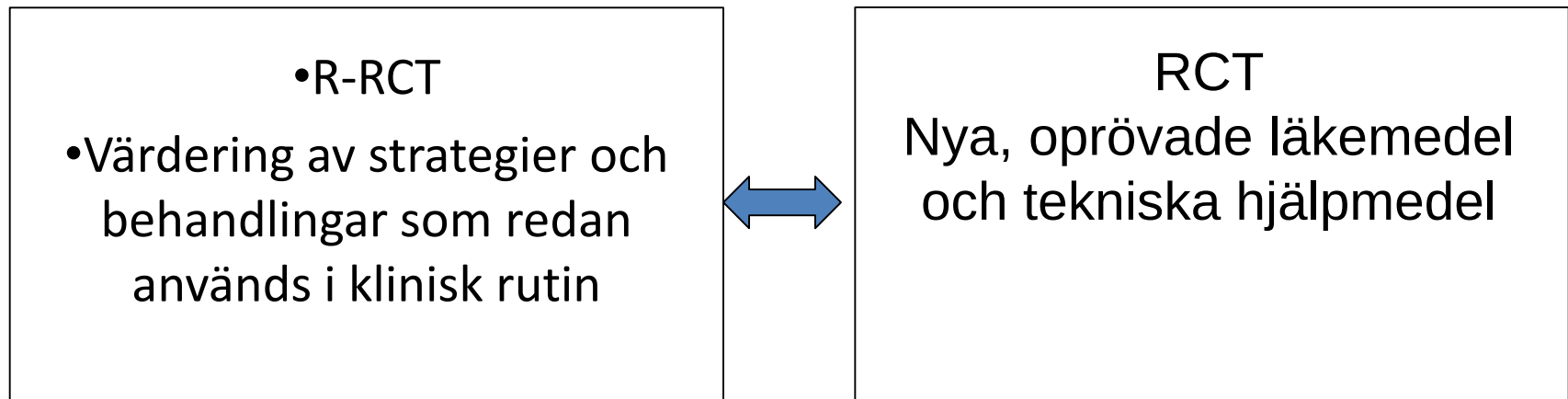
Lauerm
Leif Sve
N Engl

Cluster-randomized trial to evaluate the effects of a quality improvement program on management of non-ST-elevation acute coronary syndromes: The European Quality Improvement Programme for Acute Coronary Syndromes (EQUIP-ACS).

Flather MD¹, Babalis D, Booth J, Bardaji A, Machecourt J, Opolski G, Ottani F, Bueno H, Banya W, Brady AR, Bojestig M, Lindahl B.

R-RCT vs. Klassisk RCT

- Kombinerar fördelarna med register och RCT
- Komplement till klassisk RCT –Ingen ersättning
- Flytande gräns mellan klassisk RCT och R-RCT



Registerbaserade Randomiserade Kliniska prövningar - R-RCT

En prospektiv randomiserad studie som använder ett kliniskt register för en eller flera studiefunktioner

Vad kan registret göra?

Vissa eller alla delar eller av en studie

- Identifiera patienter
- Randomisera
- Samla bakgrunds och procedurvariabler (CRF)
- Assistera och samla in samtycke
- Identifiera kliniska utfallshändelser (endpoint detection)
- Kontrollera kliniska utfallshändelser (adjudication, CEC)

SWEDHEART - Windows Internet Explorer

https://test.ucr.uu.se/swedeheart/patientOverview.jsp

Arkiv Redigera Visa Favoriter Verktyg Hjälp

Windows Live Bing Senaste aktivitet

Favoriter Chefens blogg Cardiology - Medical Jo... Medidata RA

DN.se - Nyheter - D... Post E-post :: Inkorg (2)

Stresskardiomyopati	
Primärt beslut	9 PCI ad ho
Avböjd från operation	

I TASTE studien föreslog SCAAR patienter

fotspår

TASTE

Did the patient consent?

Are inclusion and exclusion criteria met?

Randomisera & Spara

Spara

PCI

Operatör

Segment

Segmentnummer

Graft

Nummer på stenosis i samma segment

Ocklusion

Stenostyp

Stenosklass

Procedurtyp

Lokal framgång

Återställ segmentformulär

Spara/Lägg till segment

Vill patient vara med i Taste-studien

Munligt samtycke har inhämtats efter följande information och fråga:

Du har drabbats av en akut hjärtinfarkt. Det innebär att det finns en blodpropp som har stoppat blodflödet i ett av dina kranskär. Tidigare undersökningar har visat att blodflödet återhämtar sig snabbare om man suger ut en del av blodproppen med en liten sugkateter. Vi vet dock inte proppsugning minskar dödligheten efter hjärtinfarkt eller minskar risken för ny hjärtinfarkt eller för hjärtsvikt. Vi gör därför en vetenskaplig studie som innebär att hälften av patienterna får proppsugning innan vanlig ballongvidgning sker och hälften av patienterna får sedvanlig ballongvidgning. Sedan följer vi resultaten av behandlingen via våra hjärt-kärl register. Studien innebär inga extra provtagningar eller besök.

Vi undrar om du accepterar att delta i denna studie. Om du

SWEDHEART - Windows Internet Explorer

https://test.ucr.uu.se/swedeheart/patientOverview.jsp

Arkiv Redigera Visa Favoriter Verktyg Hjälp

Windows Live Bing Senaste aktivitet

Favoriter Chefens blogg Cardiology - Medical Jo... Medidata RA

DN.se - Nyheter - D... Post E-post :: Inkorg (2)

Stresskardiomyopati	
Primärt beslut	9 PCI ad ho
Avböjd från operation	

Gav info om samtycke (men samlade inte in dem)

TASTE

Did the patient consent?

Are inclusion and exclusion criteria met?

Randomisera & Spara

Spara

PCI

Operatör

Segment

Segmentnummer

Graft

Nummer på stenosis i samma segment

Ocklusion

Stenostyp

Stenosklass

Procedurtyp

Lokal framgång

Återställ segmentformulär

Spara/Lägg till segment

Vill patient vara med i Taste-studien

Munligt samtycke har inhämtats efter följande information och fråga:

Du har drabbats av en akut hjärtinfarkt. Det innebär att det finns en blodpropp som har stoppat blodflödet i ett av dina kranskärl. Tidigare undersökningar har visat att blodflödet återhämtar sig snabbare om man suger ut en del av blodproppen med en liten sugkateter. Vi vet dock inte proppsugning minskar dödligheten efter hjärtinfarkt eller minskar risken för ny hjärtinfarkt eller för hjärtsvikt. Vi gör därför en vetenskaplig studie som innebär att hälften av patienterna får proppsugning innan vanlig ballongvidgning sker och hälften av patienterna får sedvanlig ballongvidgning. Sedan följer vi resultaten av behandlingen via våra hjärt-kärl register. Studien innebär inga extra provtagningar eller besök.

Vi undrar om du accepterar att delta i denna studie. Om du

SWEDHEART - Windows Internet Explorer

https://test.ucr.uu.se/swedeheart/patientOverview.jsp

Arkiv Redigera Visa Favoriter Verktyg Hjälp

Windows Live Bing Senaste aktivitet

Favoriter Chefens blogg Cardiology - Medical Jo... Medidata RA

DN.se - Nyheter - D... Post E-post :: Inkorg (2)

Stresskardiomyopati

Primärt beslut 9 PCI ad ho

Avböjd från operation

TASTE

Did the patient consent? *

Are inclusion and exclusion criteria met? *

Randomisera & Spara

Spara

PCI

Operatör *

Segment

Segmentnummer

Graft 0 Nej

Nummer på stenosis i samma segment 1 Första

Ocklusion

Stenostyp

Stenosklass

Procedurtyp

Lokal framgång

Återställ segmentformulär

Spara/Lägg till segment

- Randomiserade
- Identifierade utfallsvariabler (men kontrollerade dem inte)

Vill patient vara med i Taste-studien

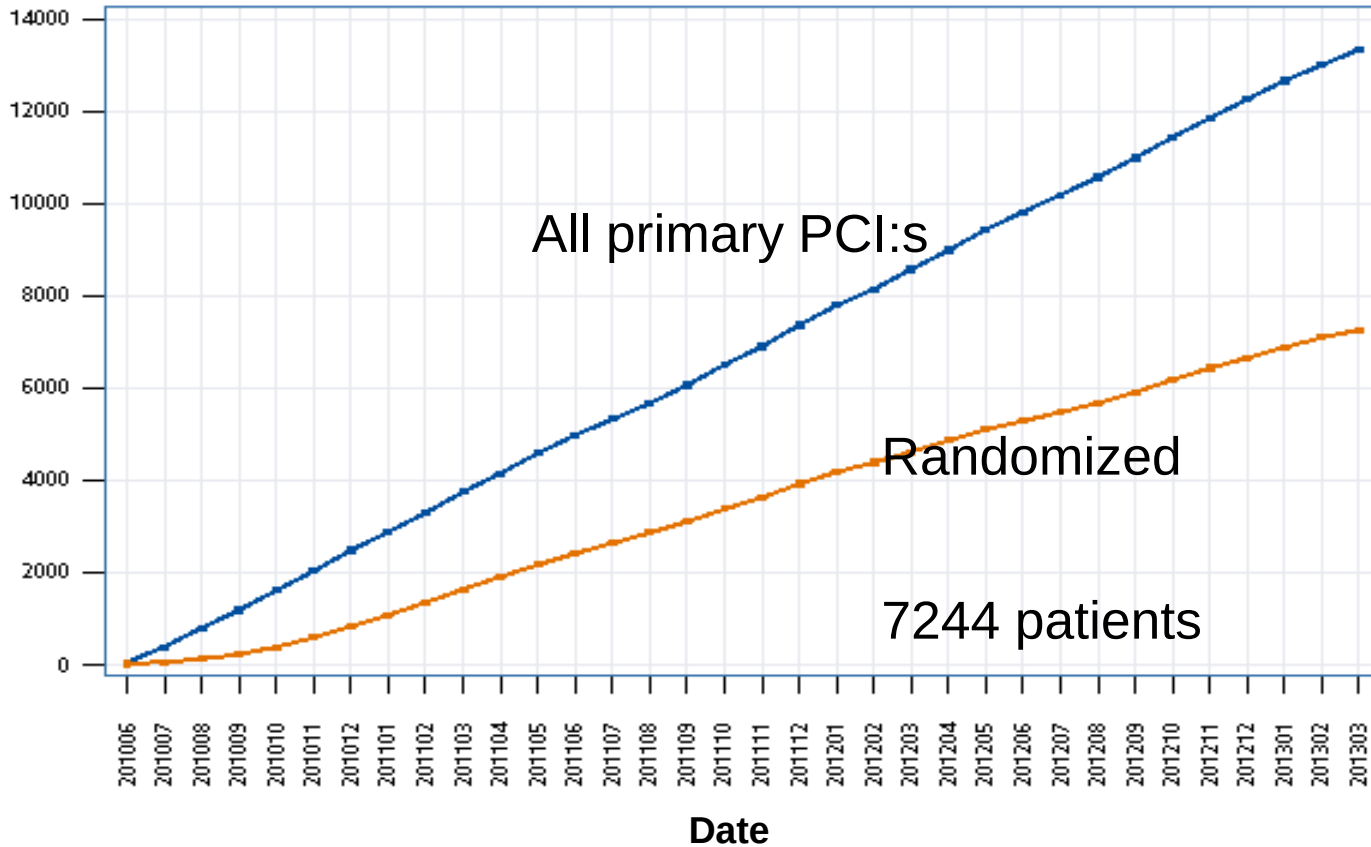
Munligt samtycke har inhämtats efter följande information och fråga:

Du har drabbats av en akut hjärtinfarkt. Det innebär att det finns en blodpropp som har stoppat blodflödet i ett av dina kranskärl. Tidigare undersökningar har visat att blodflödet återhämtar sig snabbare om man suger ut en del av blodproppen med en liten sugkateter. Vi vet dock inte proppsugning minskar dödligheten efter hjärtinfarkt eller minskar risken för ny hjärtinfarkt eller för hjärtsvikt. Vi gör därför en vetenskaplig studie som innebär att hälften av patienterna får proppsugning innan vanlig ballongvidgning sker och hälften av patienterna får sedvanlig ballongvidgning. Sedan följer vi resultaten av behandlingen via våra hjärt-kärl register. Studien innebär inga extra provtagningar eller besök.

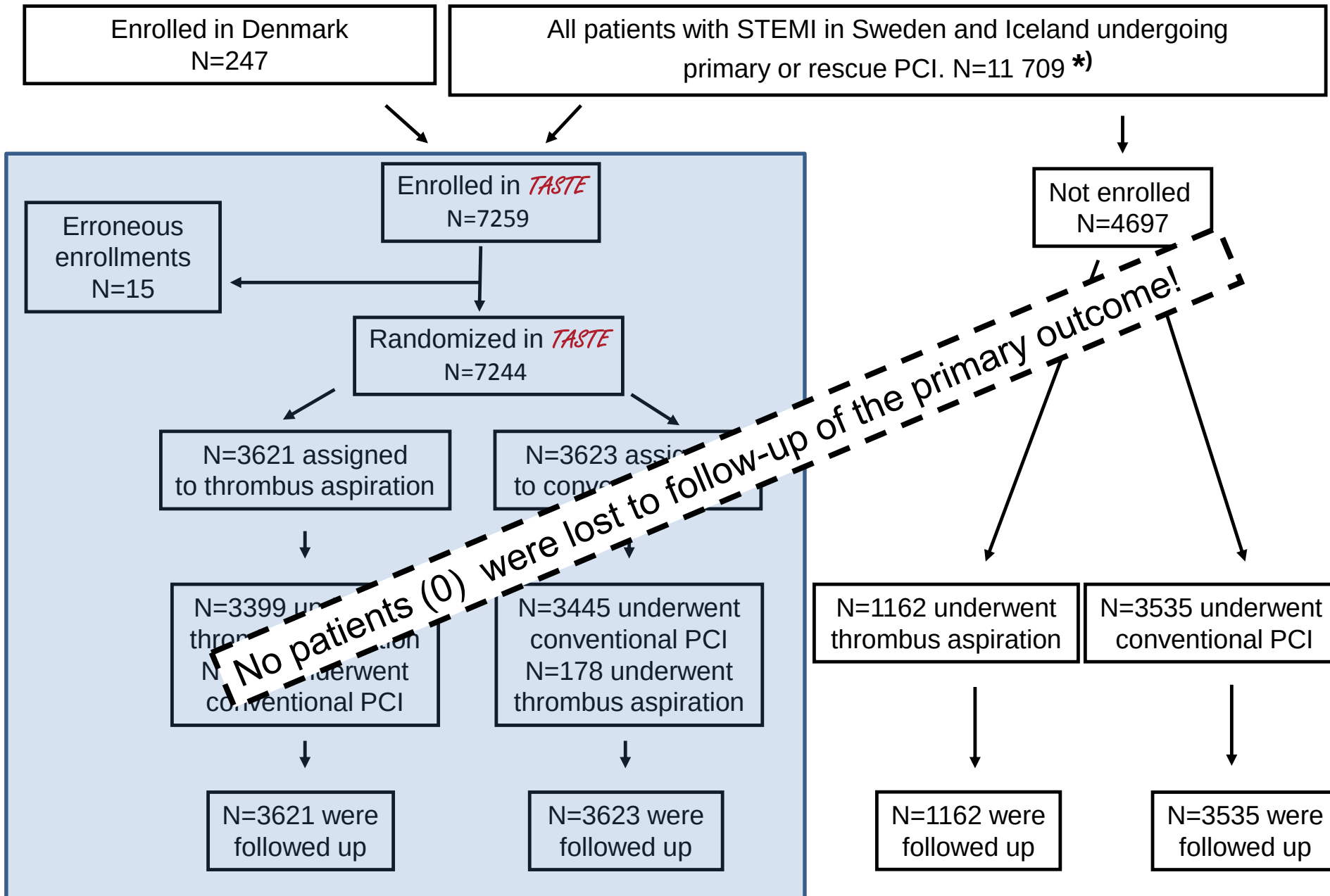
Vi undrar om du accepterar att delta i denna studie. Om du

TASTE inclusion rate

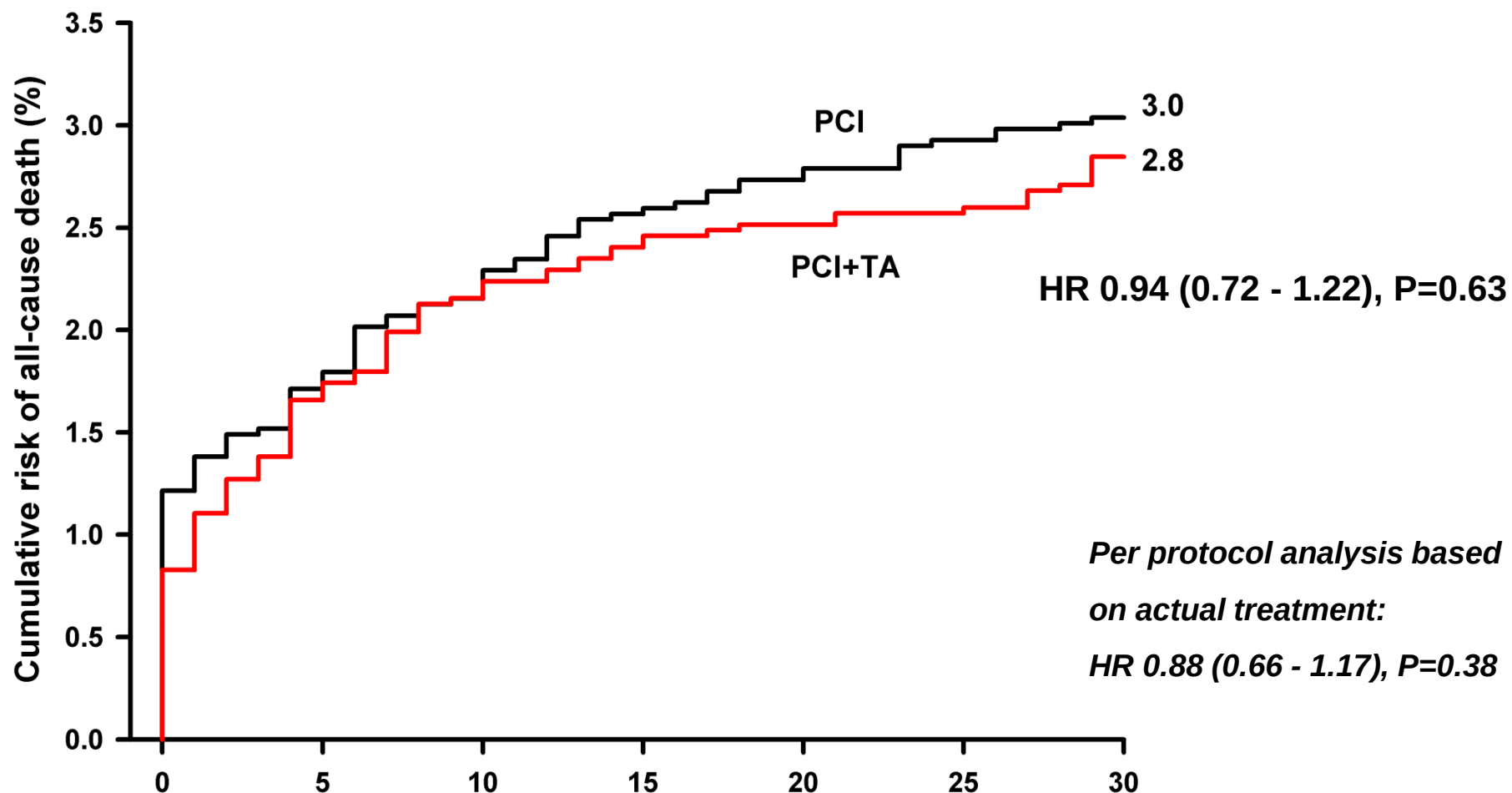
Patients



TASTE trial enrollment flow chart



All-cause mortality at 30 days



No. at Risk

PCI+TA	3621	3568	3540	3532	3526	3524	3519
PCI	3623	3567	3545	3530	3523	3517	3513

TASTE

Registerbaserade Randomiserade Kliniska prövningar - R-RCT

Styrkor

- Välgjorda studier med tillräcklig storlek och statistisk styrka är ovärderliga för jälmförande studier
- Gör grupperna lika utom för den variabel som ska studeras
- Oselektade patientpopulationer –generilserbart
- Stora antal ger möjigheter till att identifiera ovaliga händelser
- Billigt

Svagheter

- Kräver bra register med pålitliga och kompletta variabler
- Utfallsmått måste kunna identifieras och kontrolleras
- Kräver enighet i nätverket

Funkar vårt register för RRCT?

Viktiga begränsningar/svagheter att ta ställning till

- Grad av "on-line"
- Bristande täckningsgrad
- Oregistrerade variabler
- "Missing variables"
- Fungerande nätverk - engagemang

Studiedesign

- Enkel hypotes, en fråga-ett svar
- Sub-studier begränsade och enkla
- Behandlingsalternativen måste finnas i klinisk rutin
- Väl definierade randomiseringsalternativ
- Öppen med blind värdering av utfall (PROBE)
- Blind, placebokontrollerad

Studietyp

	RCT	R-RCT
Strategi		+
Device – CE märkt, använt		+
Device, first in man	+	
Läkemedel i klinisk praxis		+
Läkemedel för ny indikation	+	(+)
Nytt läkemedel	+	

Studieprocedurer

- Komplette protokoll
- Godkänd av nämnder och myndigheter
- Riskbaserad monitorering
- GCP ska följas men kan ofta göras enkelt
- Källdatakrav (Source data verification)
- Data säkerhets och monitoreringskommittee (DSMB)

Utfallsmått (Endpoint)

- Väl definierade, död enklast
- Kliniska
- Komplett
- Tillgänglig (fördröjning i PAR)
- Tillförlitliga?
- Central händelseutvärdering (CEC) måste göras för händelser som kan tolkas olika-speciellt viktigt för öppna studier

Säkerhets- och andra variabler

- Extra prover, undersökningar-krav på patienten, krav från myndigheter
- Ju mer säkerhetsdata desto mer likt traditionell RCT Safety surveillance (AE, SAE, SUSAR)

Informerat samtycke

- Enligt gällande lag och EPN godkännande
- Muntligt + skriftligt
- Signerade samtycken måste monitoreras
- Elektroniska?

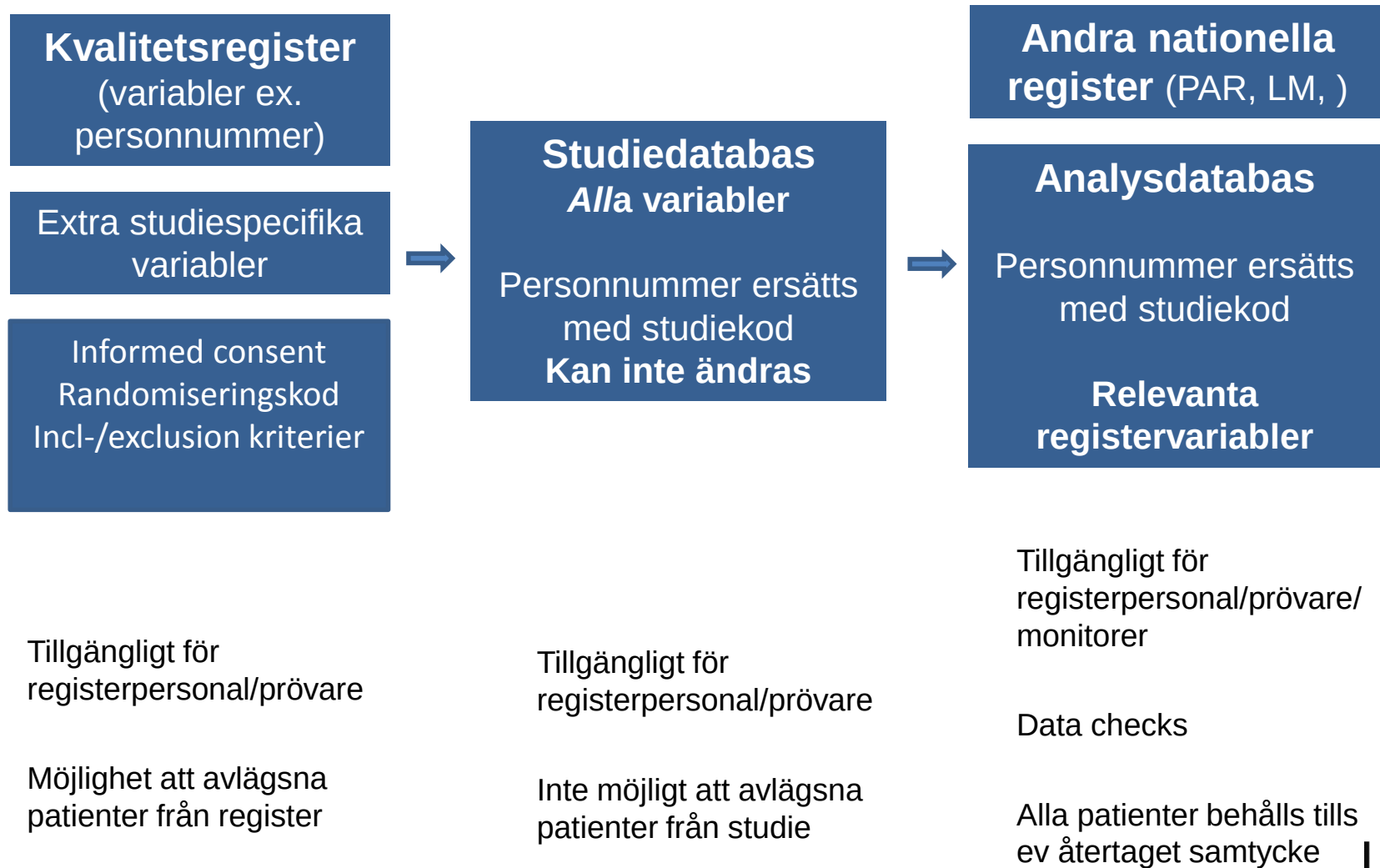
Randomisering

- Kontinuerlig on-line
- Registret hittar patienter och föreslå randomisering
- Få pre-randomiseringsvariabler
- Lås alla pre randomiseringsvariabler

Datakvalitet

- Höga krav på alla registervariabler
- Monitorering
- Ackreditering
- Behåll specifika studievariabler i separat databas

Databas



Studieledning

- Styrgrupp
- Studieteam
 - Projektledare
 - Statistiker
 - Datamanager
 - Registerprogrammerare

Ekonomi

- Stabil realistisk budget
- Fonder
- Industri
- SKL

”Problem”

- Kan man vara med i flera studier samtidigt?
- Stora patientmaterial – låser upp ”marknaden”
- Kan aldrig konkurrera med ersättningsnivåer

Sammanfattning

- R-RCT är en nytt, viktigt koncept för klinisk forskning där Sverige har en unik möjlighet men det bör inte bli en B-RCT.
- Kraven på kvalitet, etik och följsamhet till lagar och regler måste hållas höga

Planerade eller pågående R-RCT

VALIDATE (n=6000)

Bivalirudin versus Heparin in NST and ST- Elevation myocardial infarction in patients on modern antiplatelet therapy in SWEDEHEART,

DETOX-AMI (n=7000)

DETermination of the role of OXygen in Acute Myocardial Infarction,

SWEDEPAD (n=2480)

SWEdish Drug Elution trial in Peripheral Arterial Disease. DES vs BMS and DEB vs POBA.

IFR SWEDEHEART (n=2000)

Instantaneous Wave-Free Ratio versus Fractional Flow Reserve in ACS

PROSPECT-2 (n=1200, hybrid trial)

Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree. Evaluate future events from cholesterol plaques detected by near infrared spectroscopy

DISCO (n=2480)

Evaluate if patients with out of hospital cardiac arrest should undergo routine coronary angiography

U-CARE (n=500)

Evaluation of internet based cognitive behavioural therapy (iCBT) versus usual care in patients with depression/anxiety post MI.

Vill du göra en RRCT?

Frågor gällande registret (förberedelse för uppgifter som behövs till förstudie):

- Vilka variabler ska samlas in från registret?
- Vilka extravariabler krävs för studien (randomisering, inkl/exkl, samtycke osv.)
- Typ av randomisering
- Planeras samkörning med andra register? När?
- Hur länge ska studien pågå i registret?
- Potentiell senare follow-up? (efter avslutad studie)
- Data-uttag, kontinuerligt eller periodiserat (ange hur ofta)
- Hur många site? Planeras site utanför Sverige?
- Finns plan för monitorering av studien och datakvalité?
- Vilka variabler ska monitoreras?
- Möjligt att göra automatiserade checker?
- Planeras interimsanalys? tidpunkt? format?

Vill du göra en RRCT?

Allmänna frågor:

- Syfte med studien? Ligger det i linje med registrets syfte?
- Är registrets styrgrupp tillfrågad?
- Finns finansiering?
- Vilken erfarenhet har uppdragsgivaren/forskaren av registret ifråga? (aktiv användare, företag)
- Forskarens roll, hur mycket tid planerar forskaren själv att lägga ned i studien.
- Om RRCT med device – CE-märkt device? Används det inom godkänd indikation? Behövs certifiering av användare?
- Primär endpoint, bedömning.
- Planerad statistisk analys.