

Kan observationsstudier baserade på kvalitetsregister användas för att jämföra olika behandlingar?



Svensk Reumatologisk Förening



Karolinska
Institutet



Stockholms läns landsting

Johan Askling

Reumatologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Enheten för klinisk Epidemiologi, Karolinska Institutet

Kan observationsstudier baserade på kvalitetsregister användas för att jämföra olika behandlingar?

Njet!



Svensk Reumatologisk Förening



Karolinska
Institutet



Stockholms läns landsting

Johan Askling

Reumatologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Enheten för klinisk Epidemiologi, Karolinska Institutet

I den bästa av världar...



I den bästa av världar...



- **Representativ** (avseende de patienter som ska få behandlingen i klinisk praxis)
- **Tillräckligt lång** (kort- och långtidseffekter)
- **Valid** (resultaten ska vara "sanna")
- **Precis** (litet utrymme för slumpen)
- **Billig** (finansiering får inte vara ett stort problem)

I den bästa av världar...

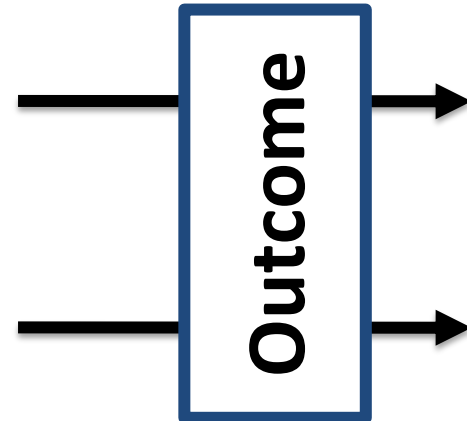
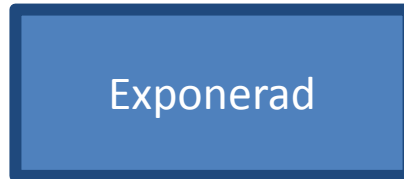
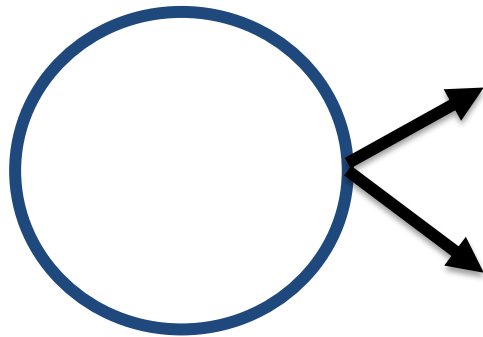


Två alternativ:

- **Aktiv intervention** (prövningar)
- **Passiv observation** (observationella studier)

Kohortstudier

Uppföljningstid →

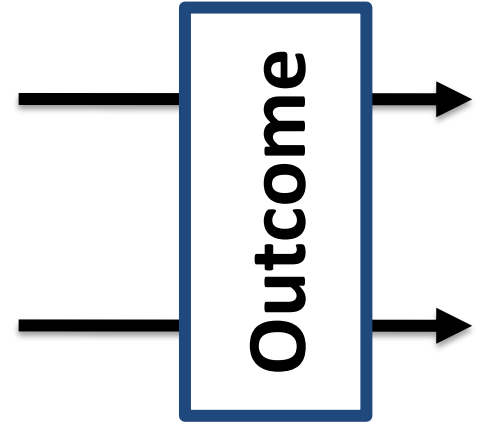
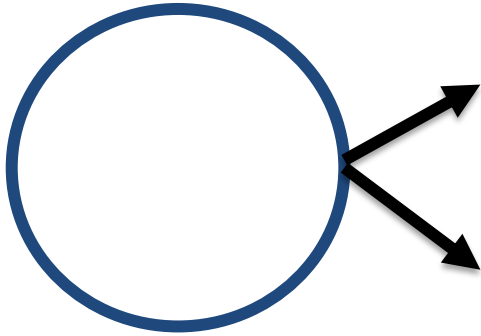


Källpopulation

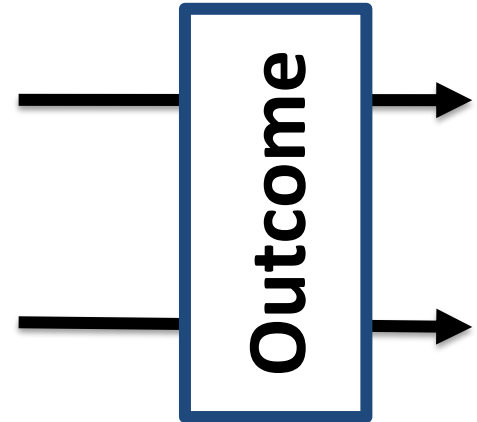
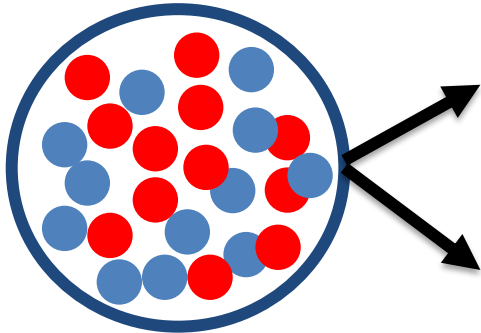
Studiepopulation

Kohortstudier

Interventionsstudier

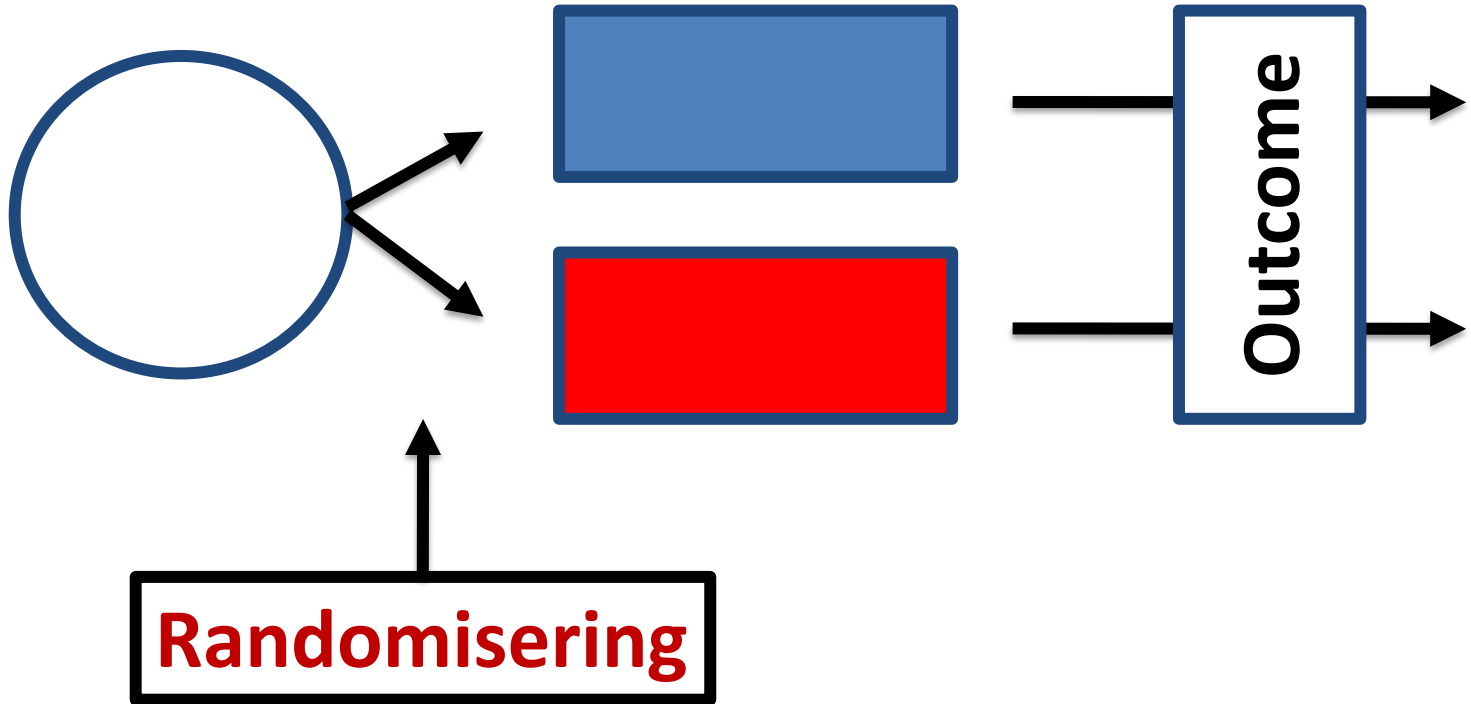


Observationell



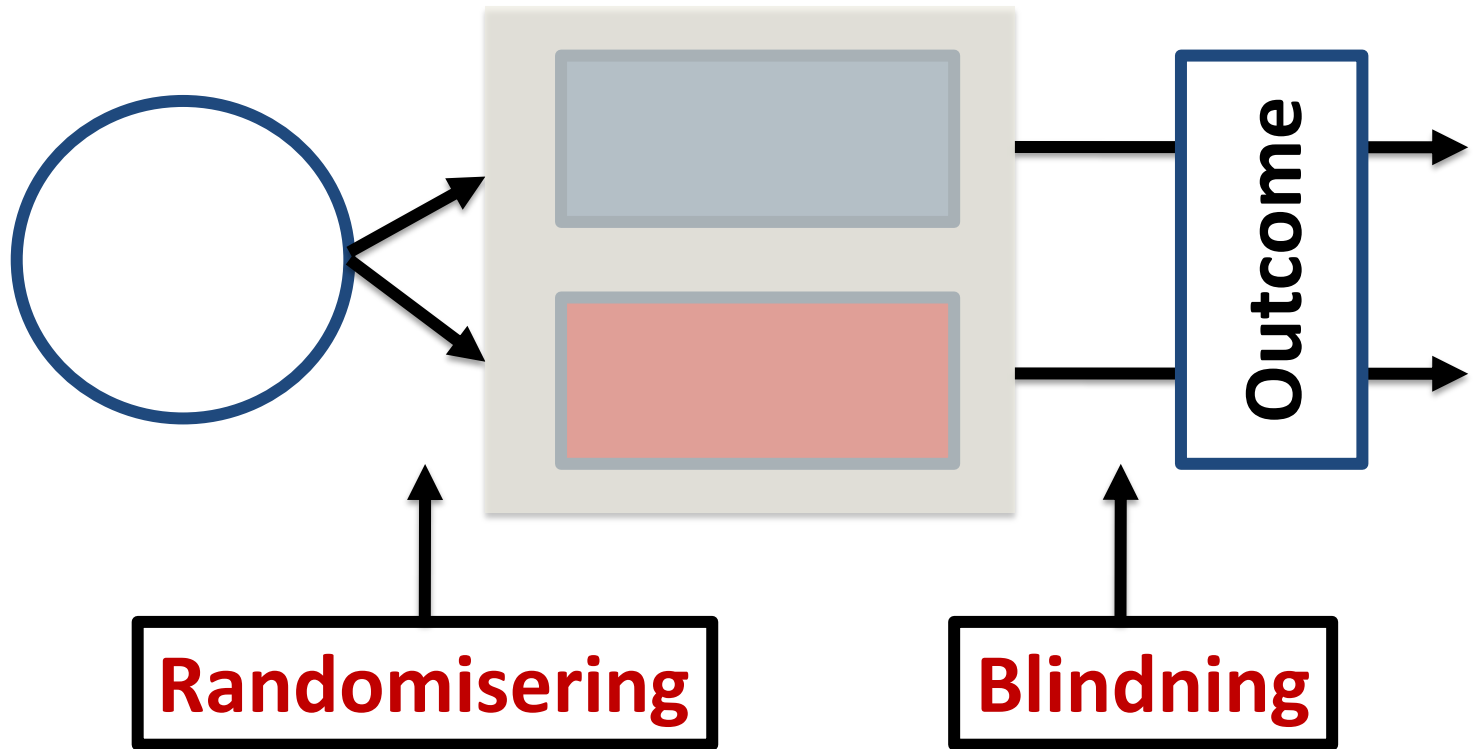
Kohortstudier

RCTs



Kohortstudier

RCTs

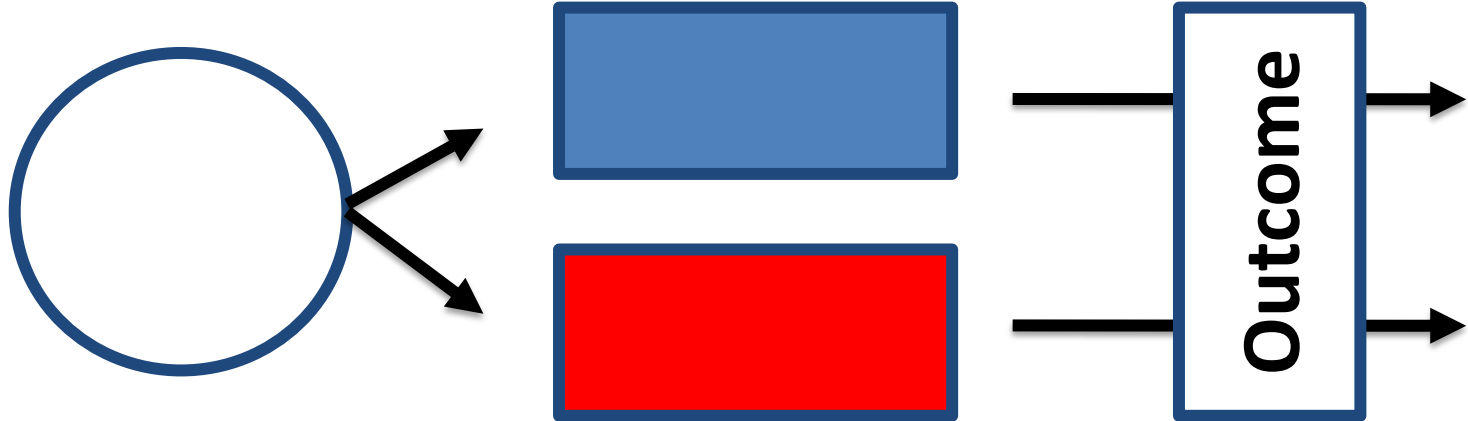


Ser detta ut som en doktor?

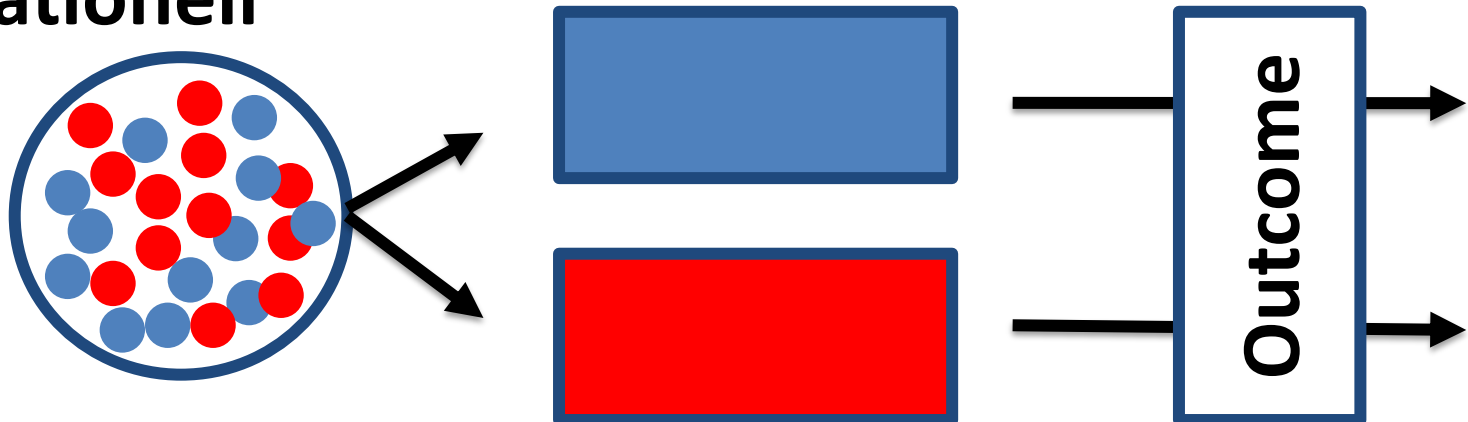


Kohortstudier

RCTs



Observationell

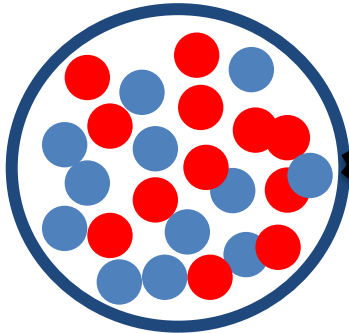


Kohortstudier

**Confounding
(by indication)**



Observationell

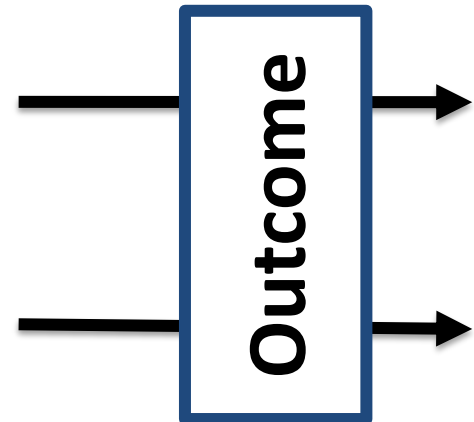
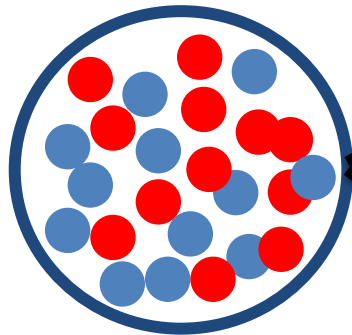


Kohortstudier

**Confounding
(by indication)**

Bias

Observationell



Observationella studier

Det *bästa* med
observationella
studier är att man får
ett resultat!

Observationella studier

Det *sämsta* med observationella studier är att man *alltid* får ett resultat, *men inte alltid vet om man kan lita på det!*

Channelling bias

Exempel: Patienter som startar behandling med planerad effektutvärdering efter 3-6 månader har en låg a priori-risk att dö inom de första månaderna efter behandlingsstart.

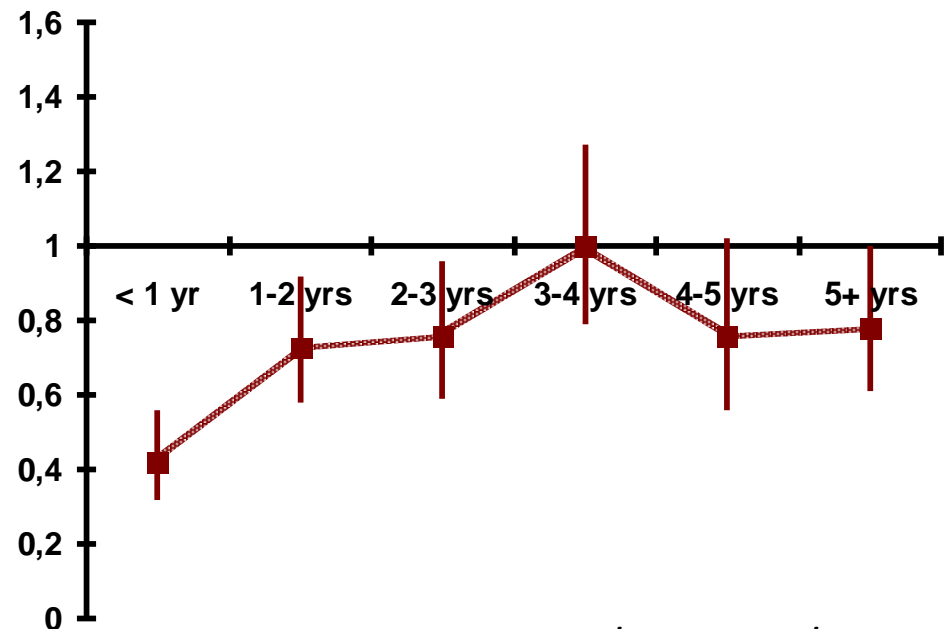
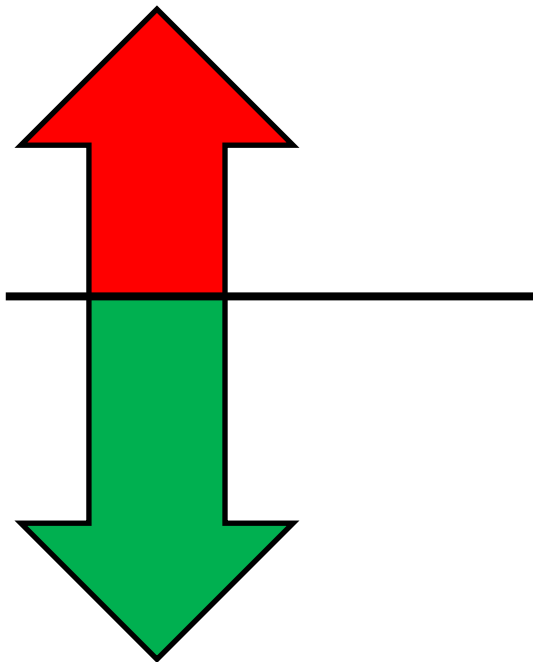
Channelling bias

Exempel: Patienter som startar behandling med planerad effektutvärdering efter 3-6 månader har en låg a priori-risk att dö inom de första månaderna efter behandlingsstart.



Channelling bias

Exempel: Patienter som startar behandling med planerad effektutvärdering efter 3-6 månader har en låg a priori-risk att dö inom de första månaderna efter behandlingsstart.



Channelling bias

Det går att (försöka) korrigerera för störfaktorer och bias, men det blir ofta krångligt och leder till intrikata "black-box" statistiska analyser



Ser detta ut som en doktor?



Pragmatiska prövningar

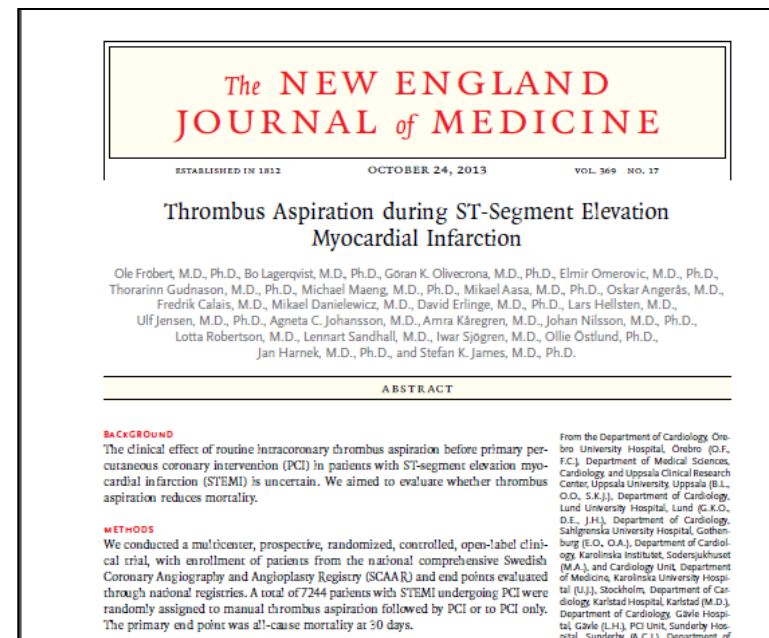
Pragmatiska (vs. explanatory) trials

- Syftar till att informera kliniska beslut
- I en kliniskt relevant studiepopulation
- Genomförs i klinisk rutinvård
- Jämför inte mot placebo utan mot rimligt beh. alternativ
- Comparative effectiveness istället för efficacy
- Kan göras stora, enkla, och billiga
- Tex strategistudier (*läkemedel X vs. Läkemedel Y*)

Pragmatiska prövningar i register

R-RCTs

- Snabb rekrytering
- Kör prövningen inuti registret
- Enda skillnaden mot klinisk praxis: randomisera istf låta doktorn bestämma behandling
- Standard of care uppföljning
- Går att skatta representativitet



Pragmatiska prövningar berikade via registerlänkningar

R-RCTs

- Via registerlänkningar kan ny information påföras, uppföljningstider förlängas etc

Research

Original Investigation

Biological vs Conventional Combination Treatment and Work Loss in Early Rheumatoid Arthritis A Randomized Trial

Jonas K. Eriksson, MSc; Martin Neovius, PhD; Johan Bratt, MD, PhD; Ingemar F. Pettersson, MD, PhD; Ronald F. van Vollenhoven, MD, PhD; Pierre Geborek, MD, PhD; Sofia Ernestam, MD, PhD

IMPORTANCE The introduction of biological tumor necrosis factor inhibitors has improved the treatment of rheumatoid arthritis (RA) but at a substantial cost. These drugs have been shown to lead to superior radiological outcomes compared with a combination of conventional disease-modifying antirheumatic drugs over 2 years.

OBJECTIVE To investigate whether radiological superiority translates into better work loss outcomes.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Multicenter, 2-arm, parallel, randomized, active-controlled, open-label trial. Patients with early RA (symptom duration <1 year) were recruited from 15 rheumatology clinics in Sweden from October 1, 2002, through December 31, 2005. The study population was restricted to working-age patients (aged <63 years).

INTERVENTIONS Patients who did not achieve low disease activity after 3 to 4 months of methotrexate therapy were randomized to receive additional biological treatment with infliximab or conventional combination treatment with sulfasalazine plus hydroxychloroquine.

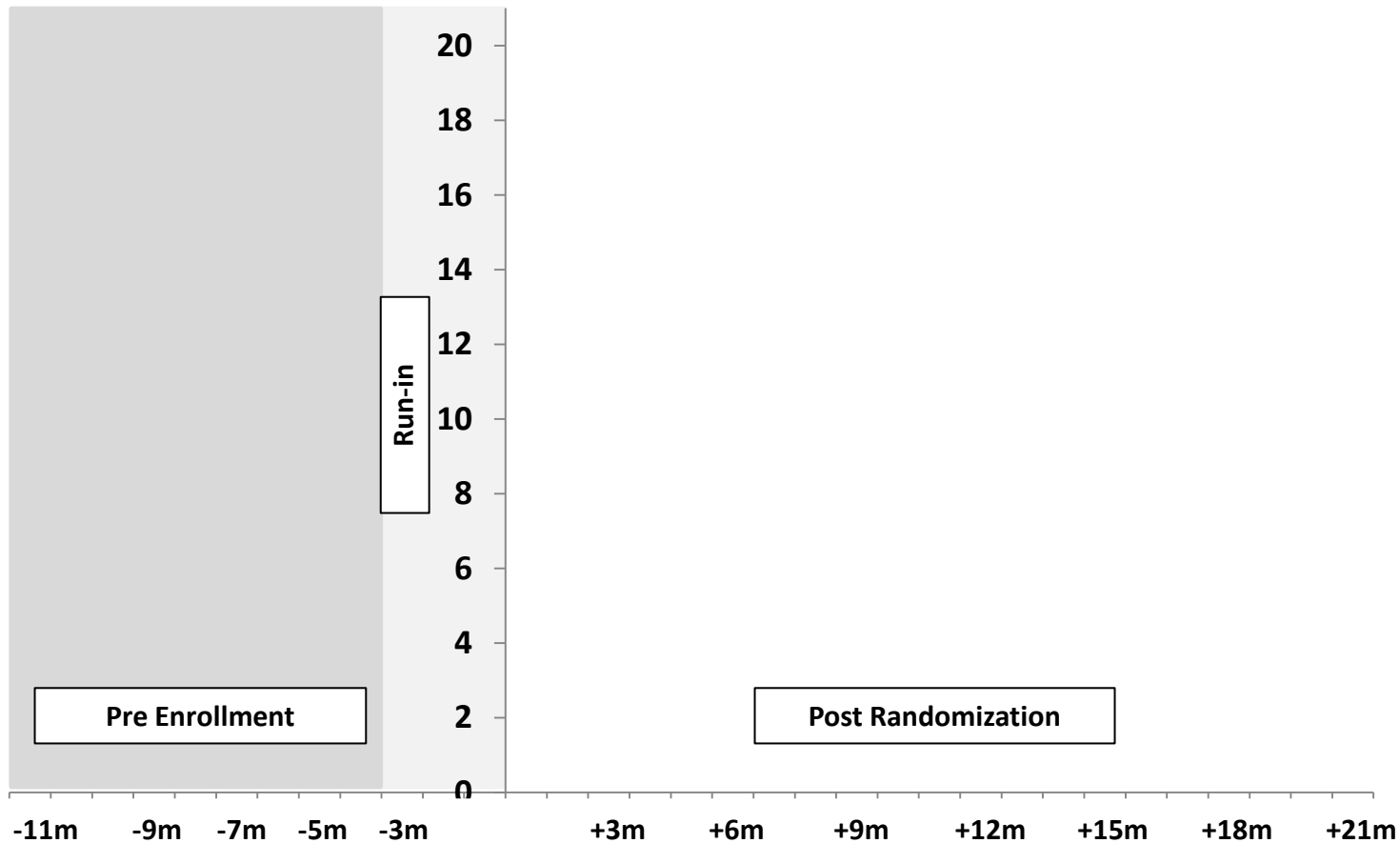
MAIN OUTCOMES AND MEASURES Monthly sick leave and disability pension days 21 months after randomization retrieved from the nationwide Swedish Social Insurance Office register. Main analyses were by intention to treat, including all patients, and adjusted for baseline sick leave and disability pension.

[Invited Commentary](#)
page 1414

[Supplemental content at](#)
jamainternalmedicine.com

Pragmatiska prövningar berikade via registerlänkningar

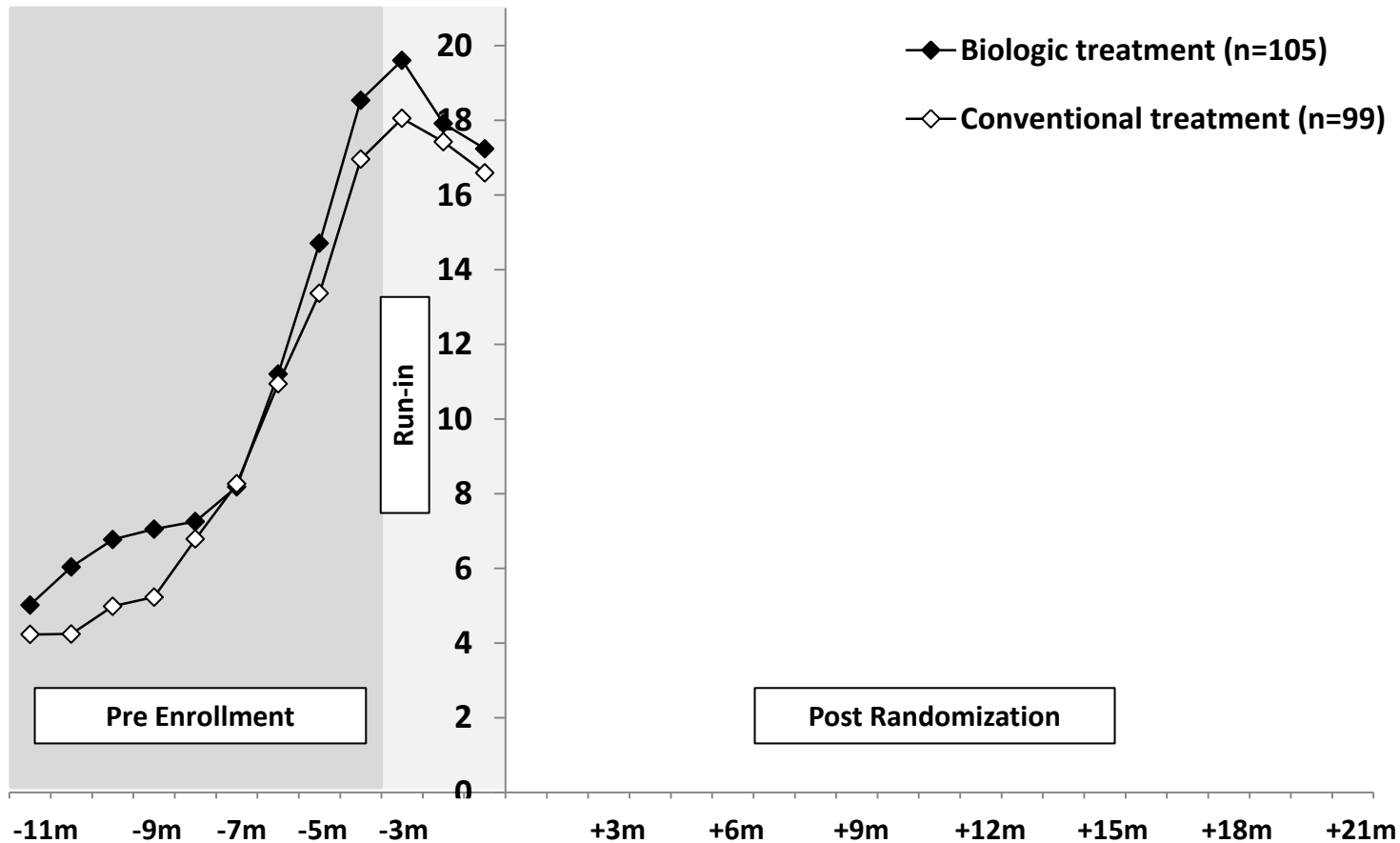
Sjukskrivningsdagar per månad



Månad i relation till randomisering

Pragmatiska prövningar berikade via registerlänkningar

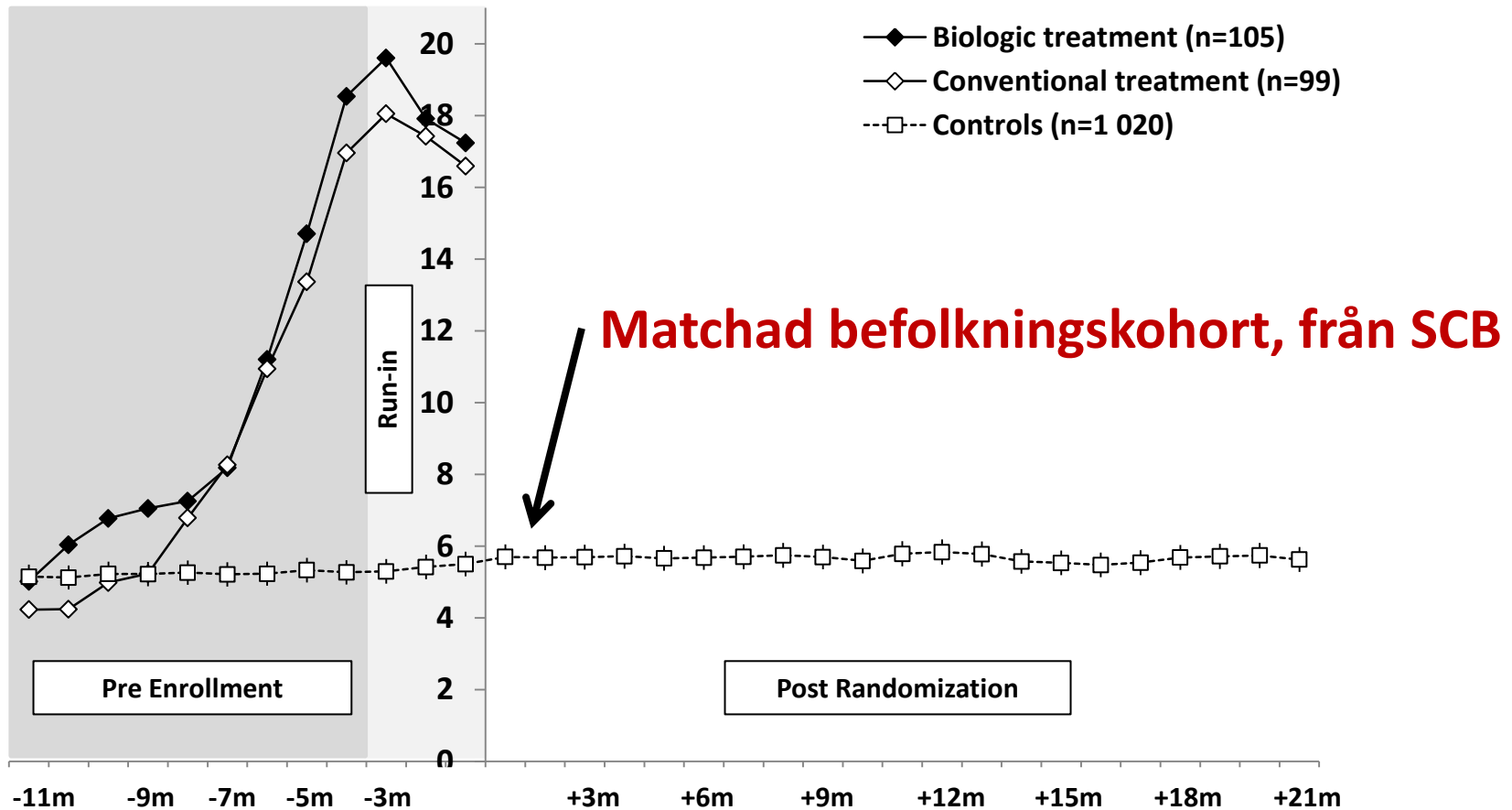
Sjukskrivningsdagar per månad



Månad i relation till randomisering

Pragmatiska prövningar berikade via registerlänkningar

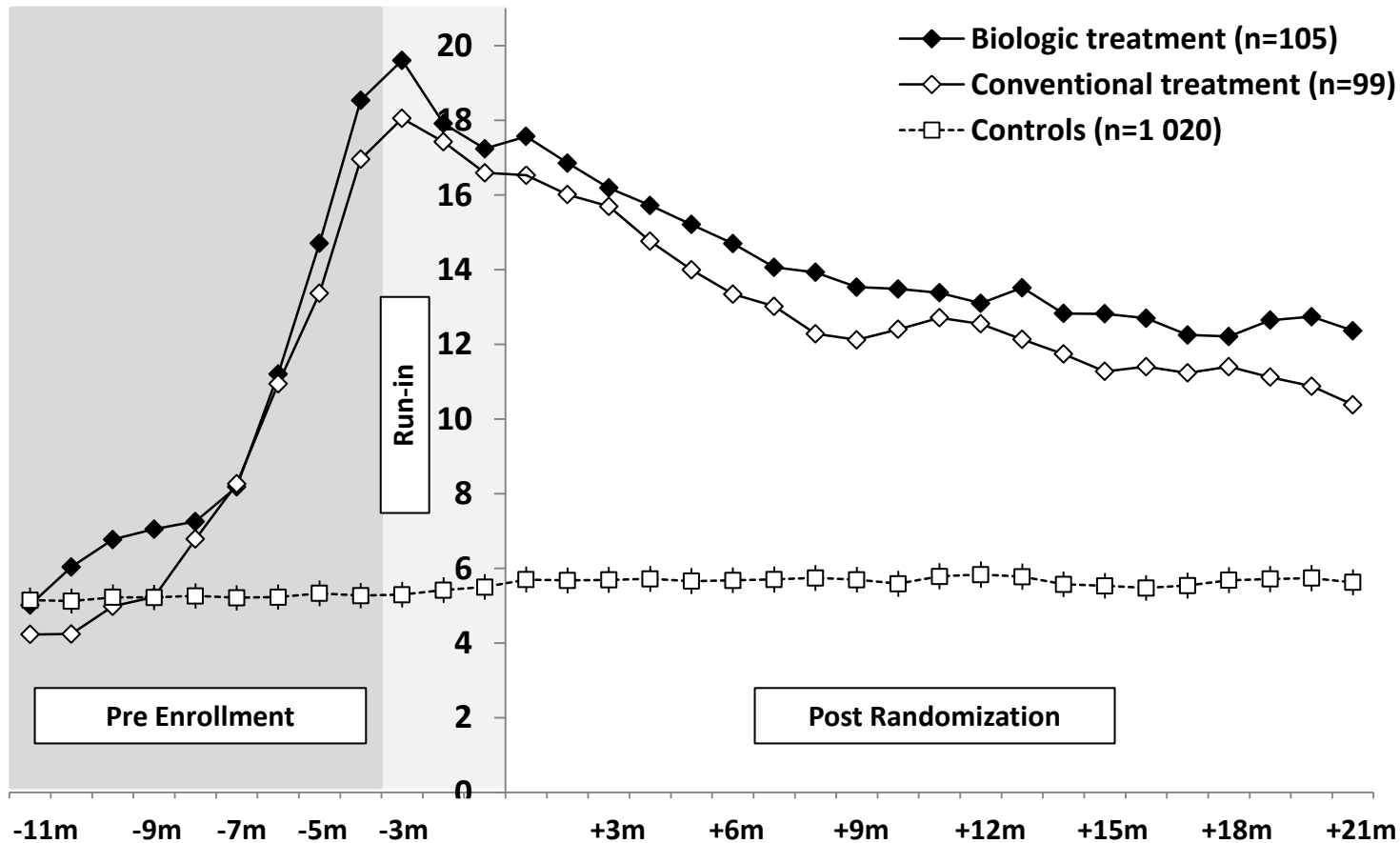
Sjukskrivningsdagar per månad



Månad i relation till randomisering

Pragmatiska prövningar berikade via registerlänkningar

Sjukskrivningsdagar per månad



Månad i relation till randomisering

Randomisera mera!



OK, det finns ett behov av observationella studier av behandlingseffekter

- Säkerhet (ovanliga utfall)
- Långtidseffekter (logistik)
- När det inte råder "equipoise"
- För behandling som redan getts...

Men ska man göra observationella studier måste följande beaktas...

- **Ramfaktorer**
 - Lägg aldrig detta i händerna på kliniker

Men ska man göra observationella studier måste följande beaktas...

- **Ramfaktorer**

- Lägg aldrig detta i händerna på kliniker
- Lägg aldrig detta i händerna på epidemiologier och biostatistiker

Men ska man göra observationella studier måste följande beaktas...

- **Ramfaktorer**

- Lägg aldrig detta i händerna på kliniker
- Lägg aldrig detta i händerna på epidemiologier och biostatistiker
- Säkra upp hanteringen av persondata

- **Studiespecifika faktorer**

- Intern validitet?
- Extern validitet?
- Precision

**Pragmatiska prövningar eller en
pragmatisk hållning:
Gör fler bra behandlingsstudier!**

Pragmatic trials in registers (R-RCTs)

SWEDEHEART - Windows Internet Explorer

https://test.uor.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 (?)

Stresskardiomyopati	
Primärt beslut	9 PCI ad ho
Avböjd från operation	

TASTE

Vill patient vara med i Taste-studien	
Är patienten lämplig för studien?	

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 segmen

Two questions need to be answered:
Is the patient informed verbally and accepts participation?
Are inclusion and no exclusion criteria met?

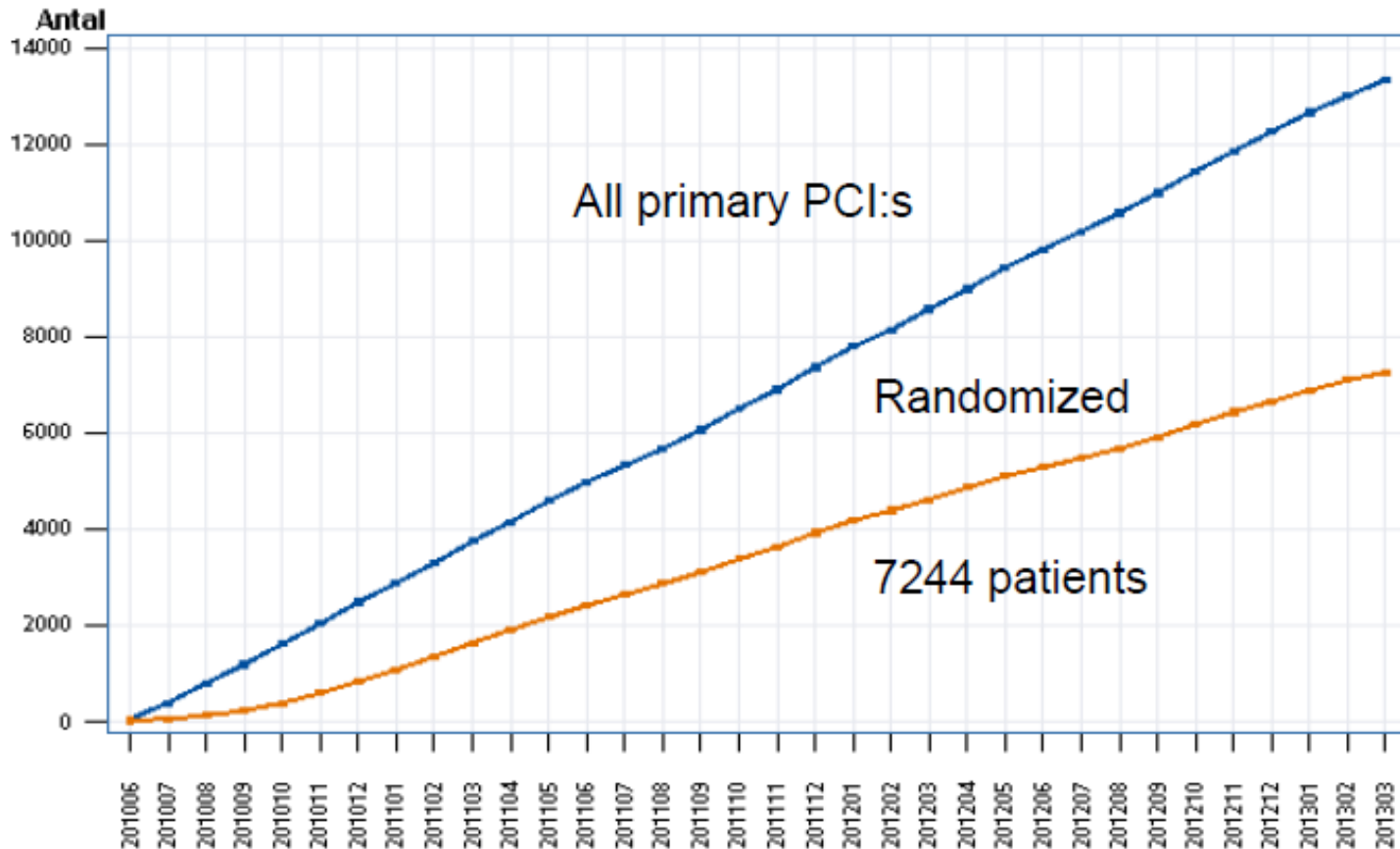
Vill patient vara med i Taste-studien

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 sugkåbeter. Vi vet dock inte propp sugning 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 propp sugning 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

Pragmatic trials in registers (R-RCTs)

The TASTE study included 50% of ALL primary PCI:s in the country...



Pragmatic trials in registers (R-RCTs)

Pro's

- Leverage information already gathered in clinical practice
- Rapid identification of large samples
- Little additional cost
- High risk patients not excluded
- Quantifiable generalisability to real world population
- Still a trial!

Pragmatic trials in registers (R-RCTs)

Con's

- Registry data of high enough quality to suffice as outcome measures?
- Missing data?
- Efficacy vs. effectiveness?
- Good enough representativity?
- Still a trial (admin hurdle)!

From explanatory to pragmatic trials

Still a trial...

“Clinicians who admit there is uncertainty in a choice between two interventions, and wish to address the uncertainty by offering treatment in the context of a randomised evaluation, are subject to intense regulatory scrutiny.”

From explanatory to pragmatic trials

Still a trial...

“Yet, during routine clinical care, in situations where there is no comparative effectiveness research to guide treatment choice,..., no such constraints apply”

From explanatory to pragmatic trials

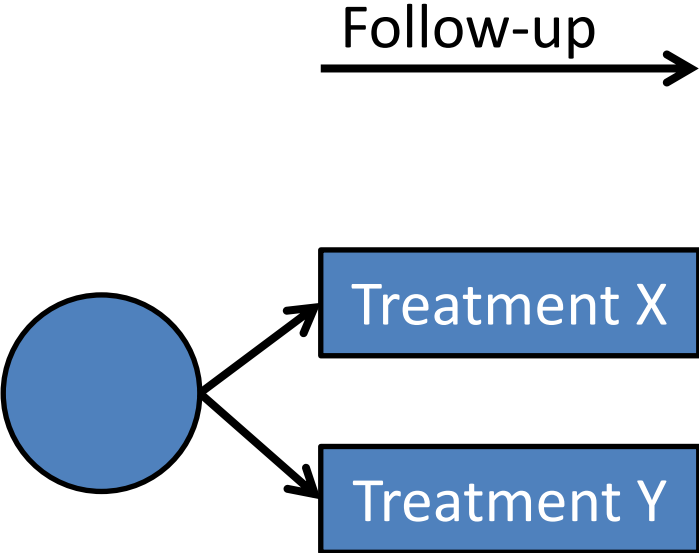
Still a trial...

“Yet, during routine clinical care, in situations where there is no comparative effectiveness research to guide treatment choice,..., no such constraints apply”

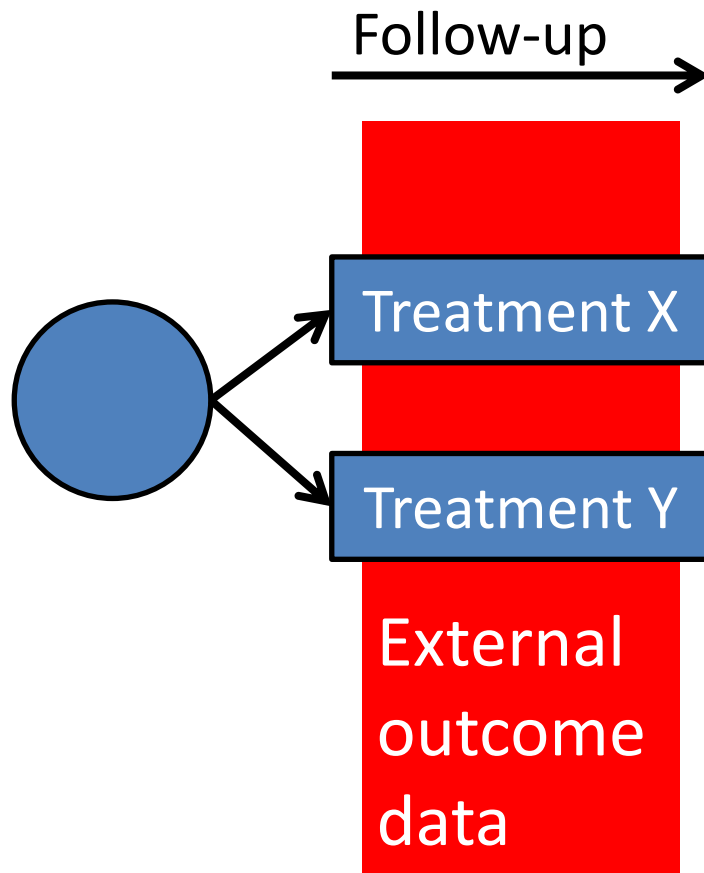
“Experimentation by politicians on the delivery of health services also does not suffer from this intense regulatory scrutiny”

Enriching trials with external data

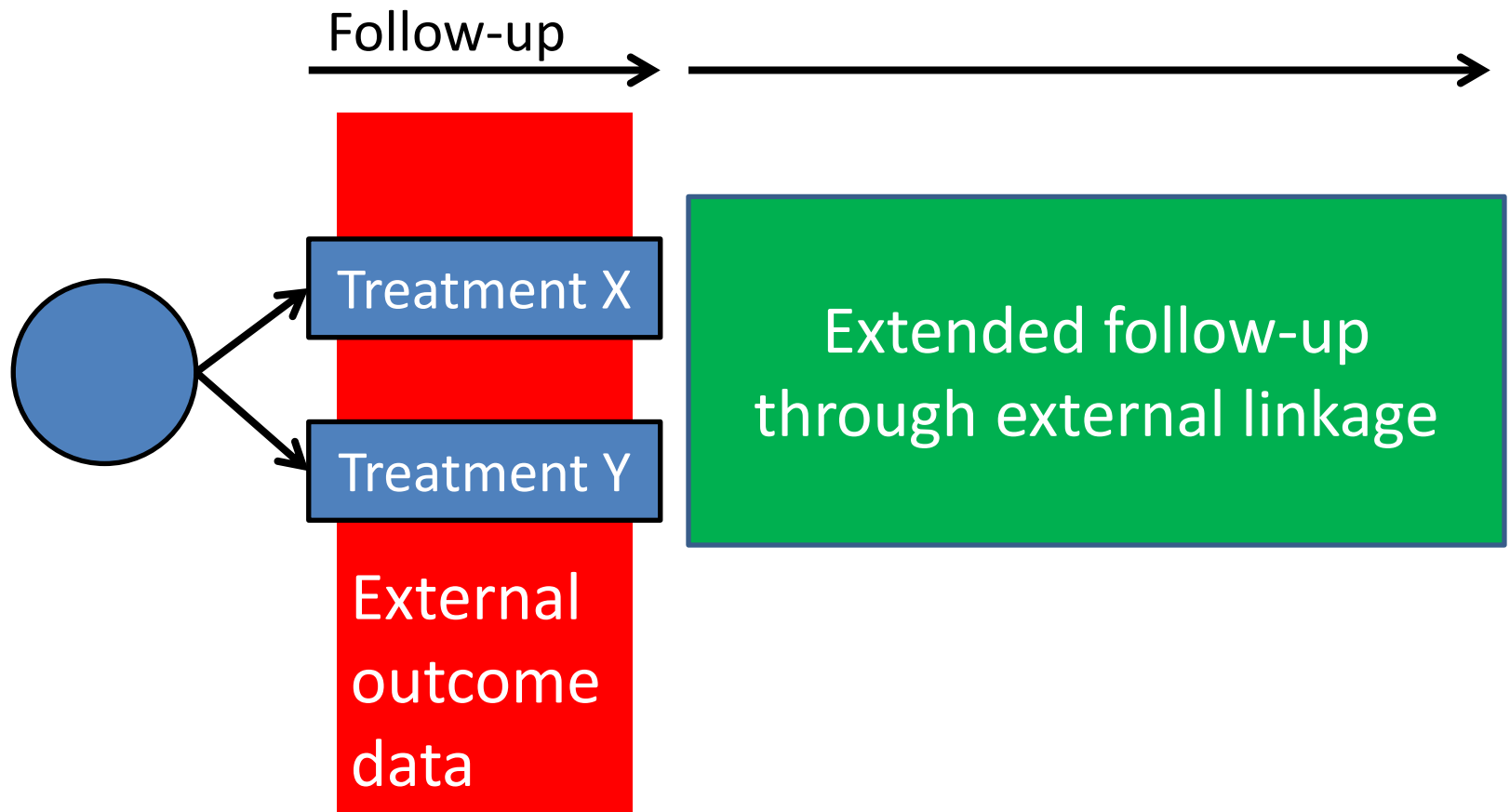
Enriching trials with external data



Enriching trials with external data



Enriching trials with external data



Enriching trials with external data

Pragmatic trials linked to registers can take us from...

- High quality data on small number of surrogate endpoints...
- in selected patients...
- followed for a limited time...
- in a strictly controlled setting...
- comparing active intervention with placebo...
- at a very high cost.

Enriching trials with external data

Pragmatic trials linked to registers can take us from... to...

- High quality data on small number of surrogate endpoints...
- in selected patients...
- followed for a limited time...
- in a strictly controlled setting...
- comparing active intervention with placebo...
- at a very high cost.

- Data on several (hard) endpoints using objective data
- Long follow-up in large number of patients
- Patient group reflecting the one actually treated in the real world
- Clinical reality = real world
- Head-to-head-comparisons of the most relevant treatments
- At an affordable cost

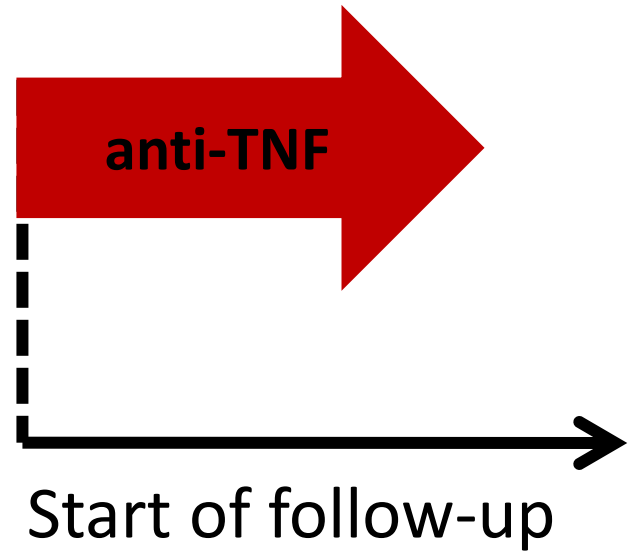
Sammanfattning

Pragmatiska prövningar

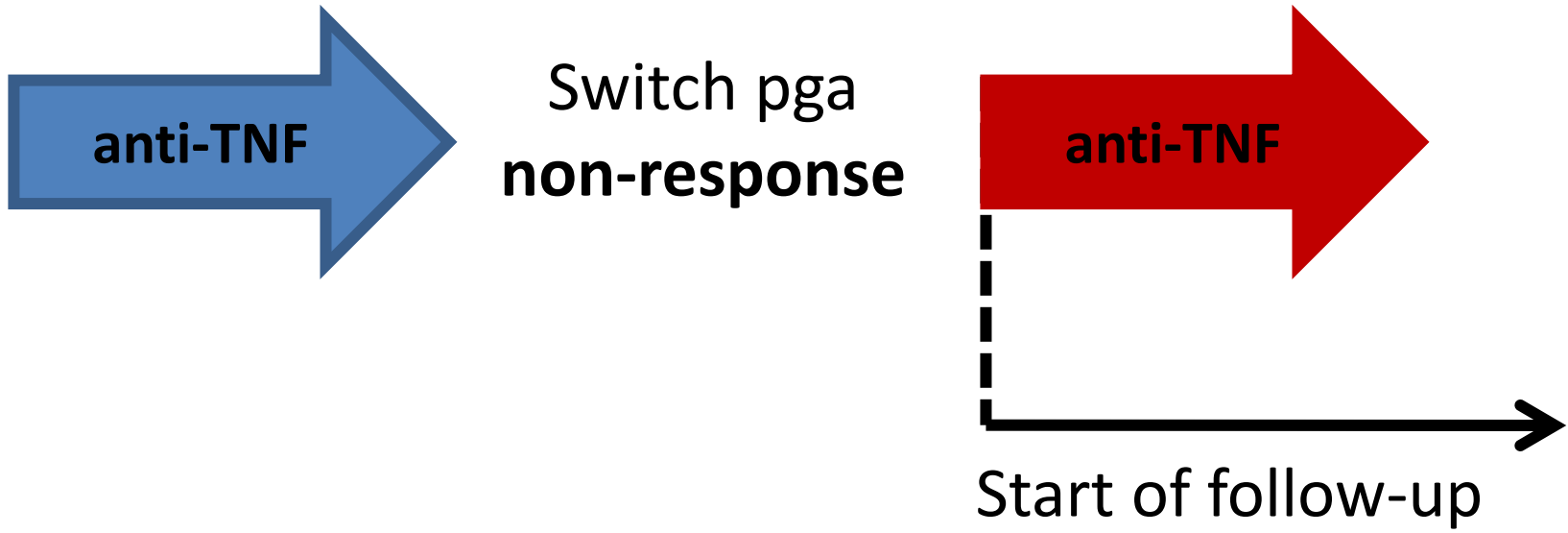
Observationella studier

Tack

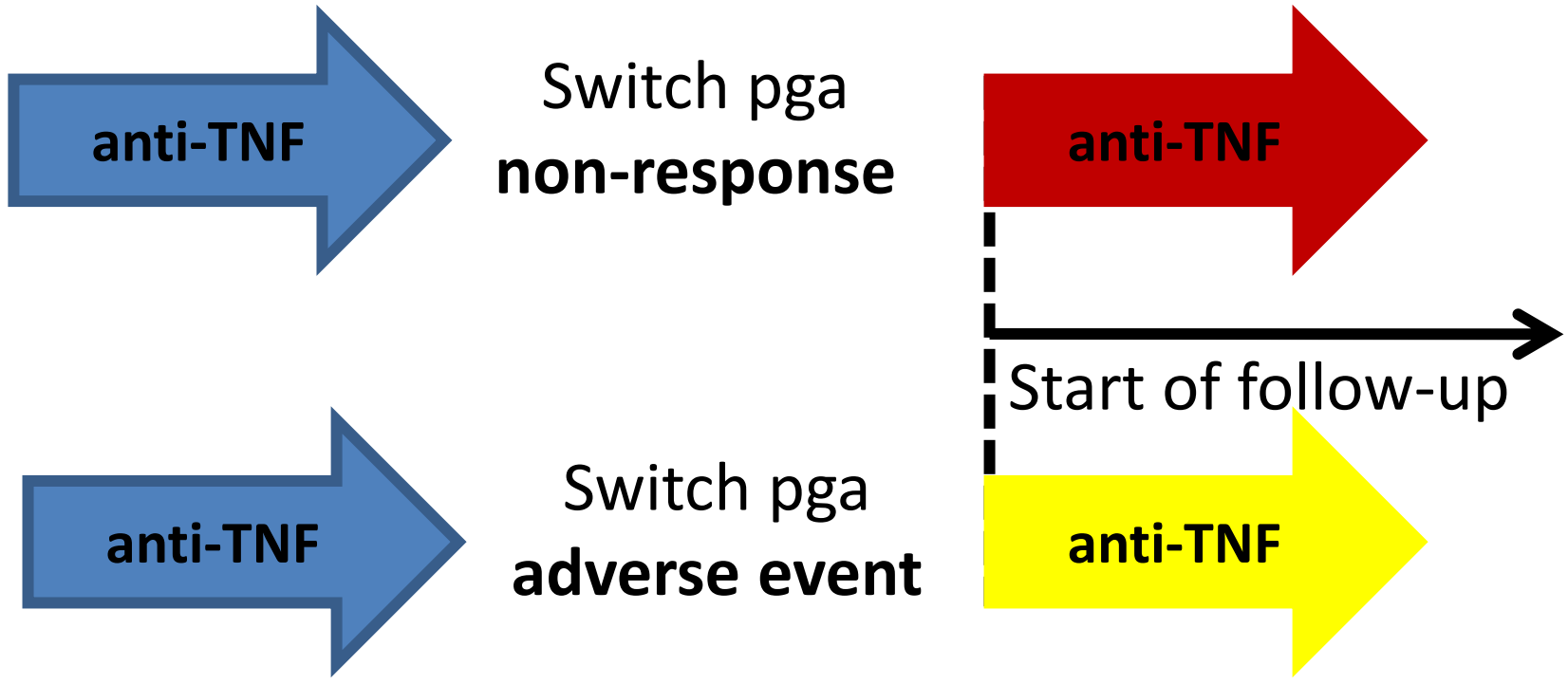
Spelar tidigare behandling roll?



Spelar tidigare behandling roll?



Spelar tidigare behandling roll?



Placebo-controlled double-blind RCTs vs. observational studies?

- **Placebo-controlled DB RCTs**
 - (-) External generalizability?
 - (+) Causality
 - (-) Costly
- **Observational Data**
 - (+) External generalizability
 - (-) Causality?
 - (+) Affordable
 - (-) Lack of required data?
 - (-) Data quality?

Placebo-controlled double-blind RCTs vs. observational studies?

With respect to internal validity,
placebo-controlled blinded
randomised trials are superior to
observational studies

Why can't we only do randomised double-blind placebo-controlled trials?

Besides costs, limited external validity, and insufficient time/size to address safety, **placebo-controlled trials address questions never asked in clinical practice!**