



Uppsala Clinical Research Center

En del av Uppsala universitet, Akademiska sjukhuset och Landstinget i Uppsala län.



Register-RCT – från spännande nyhet till etablerad metod?

Stefan James, Eva Jacobsson

Registerstudier

Observationsstudier (icke-interventionsstudie)

Styrkor

- Idealisk för beskrivning av standard
- Oselekterad patientpopulation – generaliserbart
- Många händelser – möjligt att identifiera ovanliga händelser
- Billigt

Svagheter

- Varierande datakvalité
- Kan inte användas för jämförande undersökningar
- Går ej att justera för skillnader mellan grupperna (Confounding factors)

Randomiserade kontrollerade/kliniska prövningar- RCT



Randomiserade kliniska prövningar- RCT

Styrkor

- Väl designade studier med adekvat statistisk styrka är “guld standard”
- Gör grupperna lika (undanröjer confounding)

Svagheter

- Selektade populationer pga exklusions kriterier
- Ofta utvalda specialist centra
- Ofta mjuka utfallsvariabler
- Lång tid att planera och genomföra
- Dyra
- Ofta sponsrade av läkemedelsindustrin – bara studier av ekonomiskt intresse genomförs

Registerbaserade randomiserade kliniska prövningar – R-RCT

Prospektiva randomiserade studier men använder ett kvalitetsregister för en eller flera funktioner i genomförandet

Registerbaserade randomiserade kliniska prövningar – R-RCT

Styrkor

- Väl designade studier med adekvat statistisk styrka är “guld standard”
- Undanröjer störfaktorer (confounding)
- Oselektade populationer – generaliserbart
- Många händelser – möjligt att identifiera ovanliga händelser.
- Billigare

Svagheter

- Datakvalitén lägre
- Definition av variabler

Frågor att diskutera

- Vad menar vi med en RRCT?
- Vilka studier kan vara lämpliga att genomföra i kvalitetsregister?
- Vilken studiedesign är lämplig?
- Vilka utfallsmått är mest lämpliga?
- Hur hantera om det blir flera studier i registret som konkurrerar om patienterna?
- Vad är det för skillnad mellan en registerdatabas och en studiedatabas?
- Ska läkemedelsföretag kunna genomföra studier i ett register?

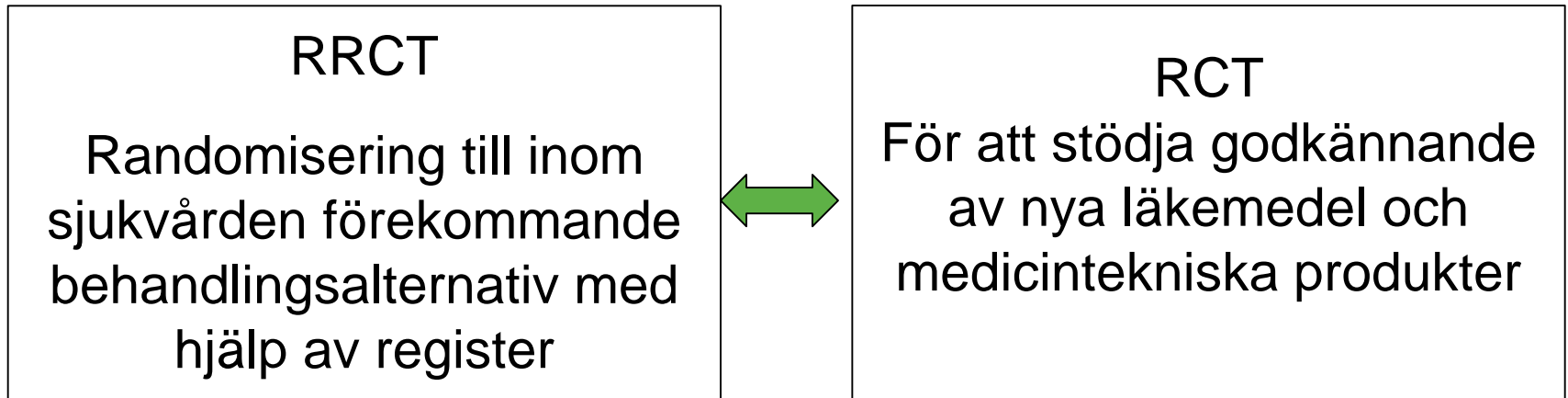
Frågor att diskutera

- Vad menar vi med en RRCT?
- Vilka studier kan vara lämpliga att genomföra i kvalitetsregister?
- Vilken studiedesign är lämplig?
- Vilka utfallsmått är mest lämpliga?
- Hur hantera om det blir flera studier i registret som konkurrerar om patienterna?
- Vad är det för skillnad mellan en registerdatabas och en studiedatabas?
- Ska läkemedelsföretag kunna genomföra studier i ett register?



RRCT kontra klassisk RCT

- Kombinerar fördelarna med randomiserad prövning och kvalitetsregister
- Kompletterar RCT – Ersätter inte!
- Ingen strikt definition eller begränsning
- Metodologi och plattform beror på hypotes, utfallsmått och upplägg



Vad kan göras i registret?

Allt eller valda delar

- Identifiera patienter
- Randomisera
- Samla in baslinjedata och procedurdata (CRF)
- Samtycken
- Identifiera kliniska utfallsmått
- Kontroll av kliniska händelser (adjudicering, CEA)

Randomisering

- Kontinuerlig, on-line
- Kvalitetsregistret identifierar patienter och föreslår randomisering
- Få variabler före randomiseringen
- Lås alla variabler före randomiseringen

Frågor att diskutera

- Vad menar vi med en RRCT?
- Vilka studier kan vara lämpliga att genomföra i kvalitetsregister?
- Vilken studiedesign är lämplig?
- Vilka utfallsmått är mest lämpliga?
- Hur hantera om det blir flera studier i registret som konkurrerar om patienterna?
- Vad är det för skillnad mellan en registerdatabas och en studiedatabas?
- Ska läkemedelsföretag kunna genomföra studier i ett register?

Studiedesign

	RCT	R-RCT
Strategi		+
Medicintekniska produkter – CE märkta för ändamålet		+
Medicintekinska produkter – test på människa	+	
Godkända läkemedel använda i klinisk praxis		+
Läkemedel vid ny indikation	+	+
Nya läkemedel	+	

Frågor att diskutera

- Vad menar vi med en RRCT?
- Vilka studier kan vara lämpliga att genomföra i kvalitetsregister?
- **Vilken studiedesign är lämplig?**
- Vilka utfallsmått är mest lämpliga?
- Hur hantera om det blir flera studier i registret som konkurrerar om patienterna?
- Vad är det för skillnad mellan en registerdatabas och en studiedatabas?
- Ska läkemedelsföretag kunna genomföra studier i ett register?

Studiedesign

- Enkel hypotes, en fråga – ett svar
- Sub-studier, begränsade och enkla
- Behandlingsalternativen tillgängliga
- Väl definierade randomiseringsalternativ
- Öppen märkning med blindad utvärdering av händelser (PROBE)
- Blind, placebokontrollerad?

Studieprocedurer

- Kompletta studieprotokoll
- Godkänt av myndigheter
- Riskbaserad monitorering
- GCP – tillämpa
- Källdataverifiering
- DSMB (data safety and monitoring committee)

Frågor att diskutera

- Vad menar vi med en RRCT?
- Vilka studier kan vara lämpliga att genomföra i kvalitetsregister?
- Vilken studiedesign är lämplig?
- **Vilka utfallsmått är mest lämpliga?**
- Hur hantera om det blir flera studier i registret som konkurrerar om patienterna?
- Vad är det för skillnad mellan en registerdatabas och en studiedatabas?
- Ska läkemedelsföretag kunna genomföra studier i ett register?

Endpoints

- Väl definierade, död optimal
- Klinisk
- Komplett
- Tillgänglig (eftersläpning av rapportering i patientregistret)
- Central clinical event adjudication (CEA) behövs om händelser inte är väl definierade, särskilt för öppna studier

Säkerhet – och tilläggsvariabler

- Extra provtagning, myndighetskrav
- Ju mer säkerhetsdata som ska samlas in - allt mer lika klassisk RCT säkerhetsövervakning (AE, SAE, SUSAR)

Frågor att diskutera

- Vad menar vi med en RRCT?
- Vilka studier kan vara lämpliga att genomföra i kvalitetsregister?
- Vilken studiedesign är lämplig?
- Vilka utfallsmått är mest lämpliga?
- **Hur hantera om det blir flera studier i registret som konkurrerar om patienterna?**
- Vad är det för skillnad mellan en registerdatabas och en studiedatabas?
- Ska läkemedelsföretag kunna genomföra studier i ett register?

Informerat samtycke

- Enligt lag och godkänd av etiknämnd
- Muntligt och skriftligt
- Monitorering av signerad samtycken
- Elektroniskt?
- Flera studier samtidigt är inget formellt hinder men man måste fundera på hur mycket varje patient kan ta in

Frågor att diskutera

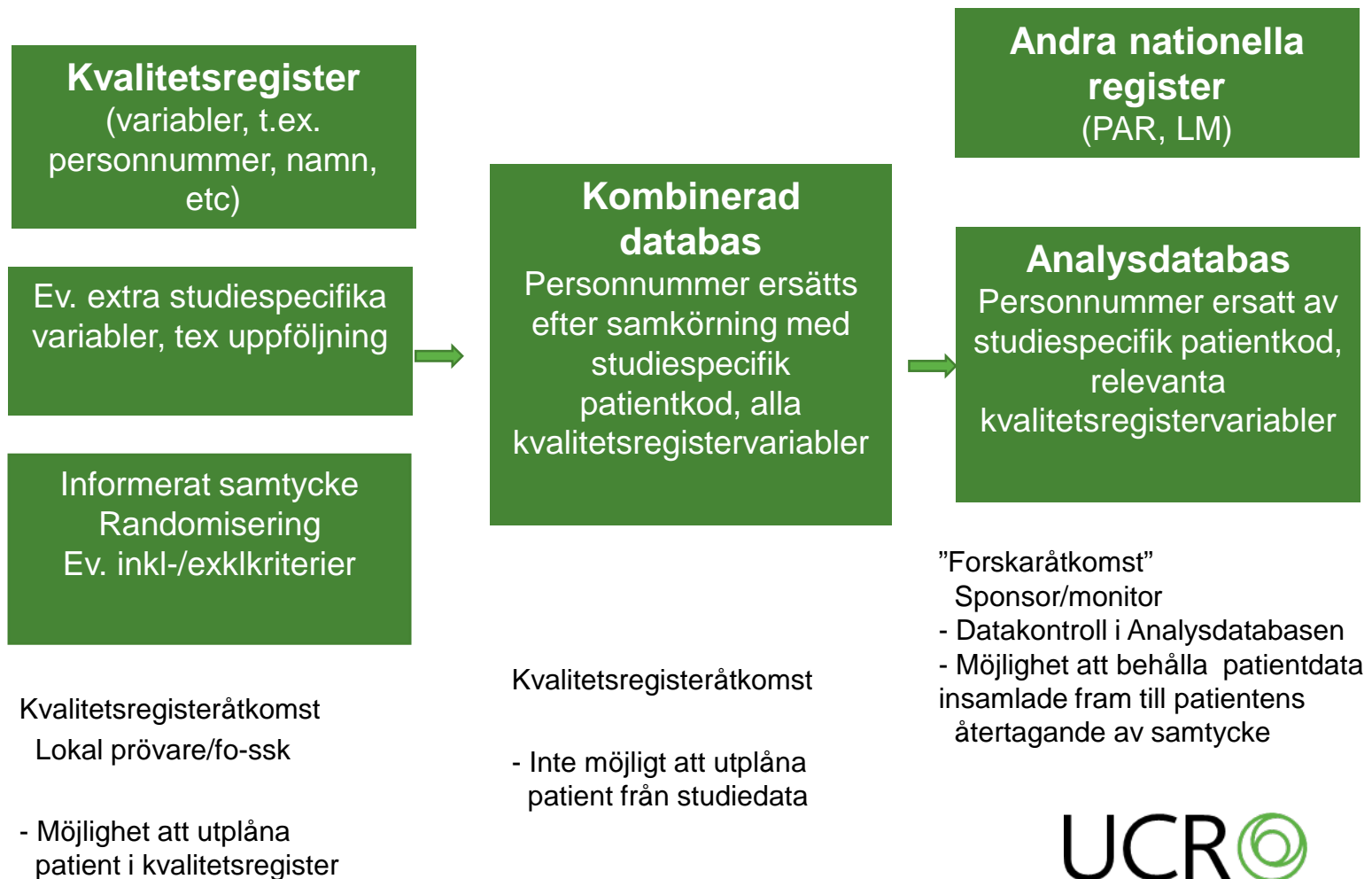
- Vad menar vi med en RRCT?
- Vilka studier kan vara lämpliga att genomföra i kvalitetsregister?
- Vilken studiedesign är lämplig?
- Vilka utfallsmått är mest lämpliga?
- Hur hantera om det blir flera studier i registret som konkurrerar om patienterna?
- **Vad är det för skillnad mellan en registerdatabas och en studiedatabas?**
- Ska läkemedelsföretag kunna genomföra studier i ett register?

Datakvalité

- Höga krav på alla registervariabler
- Monitorering
- Ackreditering
- Lagra studiespecifika variabler i en separat databas

Randomiserade Registerstudier

Databasstruktur



Frågor att diskutera

- Vad menar vi med en RRCT?
- Vilka studier kan vara lämpliga att genomföra i kvalitetsregister?
- Vilken studiedesign är lämplig?
- Vilka utfallsmått är mest lämpliga?
- Hur hantera om det blir flera studier i registret som konkurrerar om patienterna?
- Vad är det för skillnad mellan en registerdatabas och en studiedatabas?
- Ska läkemedelsföretag kunna genomföra studier i ett register?

Ekonomi

- Realistisk budget
- Fonder
- Support från industrin

Pågående R-RCT i Sverige

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.

Konklusion

- Stort behov av randomiserade studier (RCT) särskilt för utvärdering av strategier, medicintekniska produkter och farmakologiska terapier
- Klassiska RCT genomförs sällan i den breda representativa patientpopulationen
- Nationella kvalitetsregister är starka nätverk för samarbete och för att enrollera kompletta patientpopulationer
- Prospektiva randomiserade registerstudier (RRCT) är en ny möjlighet för klinisk forskning
- RRCT är idealisk för en kliniskt viktig hypotes med tillförlitliga utfallsmått