

Kliniske effekter og effekter på patientsikkerhed

MAST seminar Middelfart marts 2013

*Knud Yderstræde
Klinisk lektor, overlæge ph.d.
Odense Universitetshospital*

Agenda

- Styr på begreberne
- Eksempler fra den kliniske hverdag
- Processer ved kliniske studier
- Innovation og sikkerhed
- Patientperspektivet
- Faldgruber i klinisk forskning



Domæne: sikkerhed og klinisk effekt I

- Reliabilitet – er anvendelsen af teknologien korrekt
 - Er der faktorer, som kan influere på målingerne (e.g. fototeknik)
 - Er der systematiske fejl (e.g. manglende måleplatform)
- Accuracy – er anvendelsen af teknologien reproducérbar
 - Kan andre eftergøre studiet – forudsætninger
 - Skal der foreligge ”dobbelbestemmelser”
- Numbers needed to treat (NNT) vs. harm (NNH)
(NNT er det inverse af absolut risikoreduktion)
- Evt. NNS (Numbers Needed to Screen)



Domæne: sikkerhed og klinisk effekt II

- Non-inferior studier – er det nok
 - Skal der være forbedringspotentiale eller kan økonomi være drivkraften
- Golden standard – findes den skal den bruges
 - Innovativ forskning ofte uden gylden standard som basis
- Klinisk sikkerhed – udsættes individer for potentiel skade
 - Usikkerhed omkring subtile data – finder vi nye sygdomsmarkører
- Teknisk sikkerhed – hvordan håndteres nedbrud, opdatering etc.
 - Eviggyldigt problem – backup, tab af data etc.

Numbers Needed to Treat

- Det antal individer, der skal behandles for at opnå effekt hos et individ
- Beregningsgrundlag: **$NNT = 1 / ((C/D)-(A/B))$**

		Udfald		Total
		Til stede	Ikke til stede	
Behandling	Givet	a	b	a+b
	Ikke givet	c	d	c+d
	Total	a+c	b+d	a+b+c+d

NNT eksempel 1

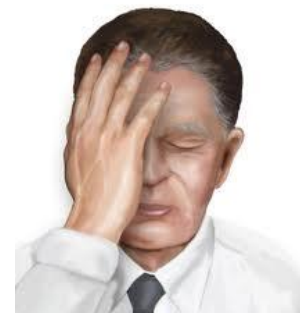
- 50 personer tages med i et studie
 - 25 behandles
 - 20 har god effekt – 5 uden effekt
 - 25 behandles ikke
 - 5 har effekt - 20 uden effekt

NNT= 1,6

I klinisk sammenhæng særdeles anvendelig behandling

NNT eksempel 2

- Behandling af smertefuld diabetisk neuropati:
 - Imipramin – 4,6
 - Gabapentin – 5,8
 - Duloxetin – 5,2 vs. 4,9 afhængig af dosisinterval



Det vil sige, at ca. 5 patienter skal behandles for at 1 vil kunne have en effekt i form af smertereduktion på 50%

Præparaterne anvendes meget i klinikken

Confounding

- Smerter er et subjektivt fænomen, som dermed er vanskeligt at måle



NNH – numbers needed to harm

- Det antal patienter, der skal behandles før en utilsigtet hændelse indtræffer -
 - Eksempel:
 - Behandling af skizofreni med præparatet Lurasidon
 - NNH for vægtstigning = 6
 - NNH for akathisi (rastløshed, uro) = 6
 - Parkinsons symptomer = 30
- Bivirkningsfrekvensen skal sættes i relation til den opnåede effekt

Kan man stille dette frække spørgsmål?

- I tilfælde af, at antallet af amputationer er øget ved telemedicinsk intervention vil man da kunne forsvare det med et markant fald i udgifterne til ambulante fremmøder?
- Nej – naturligvis ikke. Men by chance risiko for dette udfald er til stede hvis relativ få events (amputationer)



Domæne: sikkerhed og klinisk effekt

- Efficacy – når alt er veldefineret
 - Kontrolleret randomiseret klinisk undersøgelse – ideelle opstillinger i ”best case scenario”
 - Specifikt sammensat patientgruppe
- Effectiveness – når der arbejdes i ”real world scenario”
 - Pragmatisk randomiseret undersøgelse
 - Det daglige scenarie
- Den Danske Kvalitetsmodel – DDKM
 - Indikatorer for proces og resultat

PICO kriterierne til præcisering af formål

- Patienten
 - Hvorledes beskrives patientpopulationen – ex. antropometrisk
- Interventionen
 - Hvilke typer intervention – ex. billeddokumentation
- Comparator – sammenstilling
 - Er der alternative muligheder, hvilke og hvad bibringes med det aktuelle tiltag
- Outcome – udfald
 - Hvilke registreringer er relevante - indikatorer

PICO kriterierne til præcisering af formål

- Patienter
 - Karakteristika for patientgruppen
 - Aldersgruppe
 - Køn
 - Vægt
 - Højde
 - BT
 - Co-morbiditet – confounders

PICO kriterierne til præcisering af formål

- Intervention – klinisk studium
 - Hvilken intervention anvendes
 - Rent observationelt
 - Medicinsk intervention
 - Kirurgisk intervention
 - Tværfaglig intervention

PICO kriterierne til præcisering af formål

- Comparator
 - Den gyldne standard eller anden valideret metodik
 - Behandling "as usual"
 - Betinget behandling – successiv tilgang
 - Grundig deskriptiv tilgang til interventionen
 - Epidemiologiske opgørelser

PICO kriterierne til præcisering af formål

- Outcome
 - Hvilke indikatorer anvendes til beskrivelse af sikkerhed og effektivitet – hvad er relevansen heraf
 - Mortalitet
 - Morbiditet (e.g. amputation)
 - Relationelle indikatorer (e.g. infektion)
 - Kombinerede endepunkter
 - Helbredelse

Hvordan opbygges en protokol for afprøvning af medicinsk udstyr I?

Praktiske overvejelser før klinisk afprøvning

- Når det overvejes, om en klinisk afprøvning af medicinsk udstyr er påkrævet, skal det vurderes, hvilken type data, der er nødvendig for at påvise efterlevelse af relevant bekendtgørelses væsentlige krav, udstyrets formål og risikovurderingen. I den forbindelse bør følgende overvejes:
 - Hvilke af bekendtgørelsernes væsentlige krav er relevante for det pågældende produkt
 - Hvilke data er nødvendige for at påvise, at de relevante væsentlige krav overholdes
 - Hvilke forsøg er nødvendige for at skaffe disse data, fx *in vitro* test, dyrestudier
 - Om kliniske data er nødvendige for at påvise overholdelse af de relevante væsentlige krav. I givet fald, eksisterer der kliniske data for det pågældende udstyr, eller er der offentliggjort klinisk data genereret vedrørende et ækvivalent udstyr, som er relevant for produktet.

Hvordan opbygges en protokol for afprøvning af medicinsk udstyr II?

En klinisk afprøvning af udstyret bør nøje overvejes i følgende tilfælde:

- Ved indførelse af et helt nyt koncept inden for udstyr til klinisk brug, hvor komponenter, egenskaber og/eller virkemåde er ukendt
- Ved modifikation af et eksisterende udstyr således, at det indeholder nye egenskaber, navnlig hvis disse egenskaber har en vigtig fysiologisk effekt, eller hvis modifikationen kan påvirke den kliniske ydeevne og/eller sikkerhed af udstyret væsentligt.
- Hvis udstyret indeholder materialer, der ikke tidligere har været testet i mennesker, hvis disse kommer i kontakt med det menneskelige legeme, eller hvor kendte materialer anvendes i nye områder af legemet
- Hvis et udstyr - CE-mærket eller ej - er tiltænkt et nyt formål eller funktion
- Hvor *in vitro* test og/eller dyrestudier ikke kan efterligne den kliniske situation
- Hvis det er en ny fabrikant af højrisikoudstyr

INGEN HAR SAGT, AT DET SKAL VÆRE NEMT....

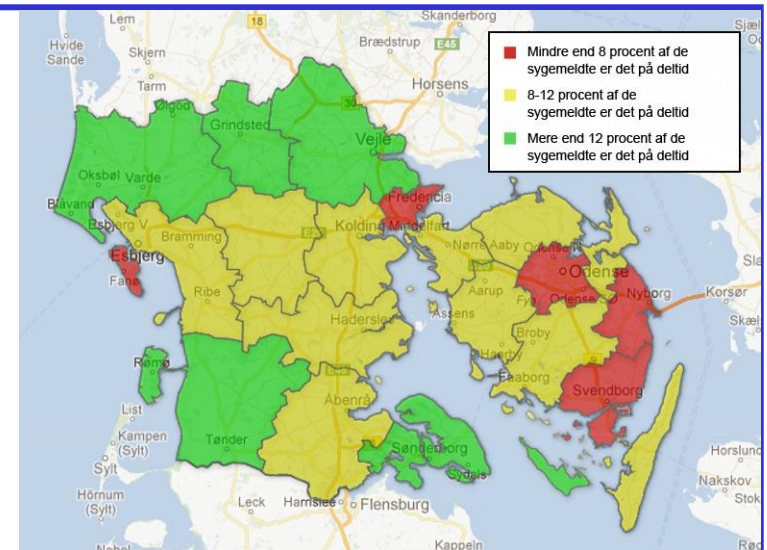
*

Hvad skal en protokol indeholde?

- RCT – **R**andomized **C**linical **T**rial
 - Introduktion med baggrundslitteratur
 - Formålsbeskrivelse
 - Inklusions- og eksklusionskriterier
 - Skøn over frafald
 - Skøn over populationsstørrelse
 - Definition af MIRECIF
(**M**inimal **R**elefant **D**ifference)
 - Randomiseringsmetodik
 - LOCF – behandling i henhold til protokol

Eksempel: Telesårprojektet

- Region Syddanmark
- Diabetiske fodsår
- Lang præliminær fase med fokus på
 - Uddannelse af nøglepersoner
 - Skabelse af teknologisk platform
 - Anvendelse af web-database



21

Webbaseret database

Eksempel: Telesårprojektet

- Region Syddanmark
- Diabetiske fodsår
- Lang præliminær fase med fokus på
 - Uddannelse af nøglepersoner
 - Skabelse af teknologisk platform
 - Anvendelse af web-database
 - Inddragelse af GCP enheden
- Begyndervanskeligheder
 - Fotografisk kvalitet
 - Logistik for telekonsultationer
 - Skæv geografisk fordeling af patienter – erfaringstab, tidsbehov
- Indsamling af data

Patientklientellet

- Alle med et diabetisk fodsår
- Eksklusion af individer med demens, arthritis urica, alkoholikere
- Overordnet ofte tungt socialt belastede individer
- Transportkrævende i stort omfang
- Multimorbide – behov for medicinsk "supervision"

Demografi

- Ca. 3.000 incidente tilfælde af diabetiske fodsår årligt i DK (i størrelsesordenen 4-600 på Fyn)
- Ca. 12.000 prævalente tilfælde med diabetiske fodsår i DK
- Aldersgruppen +60 år stærkt repræsenteret
- Antallet af prævalente diabetikere på Fyn ca. fordoblet over en 15-årig periode
- Recidivrisikoen er op mod 70% over 5 år

Undersøgelser

- Anamnese og klinisk undersøgelse
 - Specifik undersøgelse for neuropati
 - Vurdering af fejlstillinger og hårdhudsdannelse
 - Tidligere amputationer
 - Undersøgelse af blodtrykket i foden
 - Evt. undersøgelse af ilttensionen i vævet
 - Standard blodprøver
 - Vurdering af diabetesregulering
 - Gennemgang af co-morbiditet
 - **Stratificering**

En klassisk telemedicinsk konsultation

- Lægen orienterer sig i patientdata – opslag i epj og plejenet (5-10 min)
- Fotomateriale gennemgås (2-3 min)
- Resultater fra evt. andre intervenierende afdelinger – inklusive opslag i rtg.-database (1-5 min)
- Telefonisk kontakt med sårsygeplejerske asynkront/synkront og aftale om næste konsultation (5-10 min)
- Diktering af notat (3-5 min)
- Udfærdigelse af recept (1-2 min)

Hvad går forud for en telemedicinsk platform?

- Stratificering af det enkelte individ
 - Perifer trykmåling – evt. transkutan iltmåling
 - Vurdering af neuropati – specifik/uspecifik
 - Biopsitagning
 - Podning fra sår
 - Røntgenundersøgelser af variabelt omfang
 - Blodprøver
 - Vurdering af differentialdiagnoser (e.g. arthritis urica, venøs komponent, cancertenese etc.)
 - Behov for specielle behandlingstiltag (e.g. hyperbar iltbehandling, NPWT, kirurgisk intervention)

Risici ved telemedicinske konsultationer I -Telesårprojektet RSD

- Insufficient belyst
- Usikkerhed omkring afregning – DRG
- Patientfravalg
- Uvished omkring succéskriterier
- Dyrt i etableringsfasen
- Overforbrug på grund af usikkerhed og dårligt uddannet personale i primærsektoren



29

Risici ved telemedicinske konsultationer II

–Telesårprojektet RSD

- Færre fodterapeutiske interventioner
- Hyppigere telekonsultationer pga den lette adgang – fordel/ulempe/fordyrende?
- By chance risiko for, at der er flere amputationer i interventionsgruppen – kan invalidere udrulning nationalt
- Etableringsudgifter – er det cost-effektivt?
- Vil befolkningen gå telemedicinske konsultationer positivt i møde?

Hvad oplever vi i hverdagen?

- Travlhed
- Vekslede dedikation
- Generel patienttilfredshed med multidisciplinær tilgang og ekspertise
- Gennemsnitsforløbet eksisterer ikke
- Logistiske problemstillinger
- Digitale nedbrud
- God dialog med primærsektoren



Økonomiske/politiske aspekter

- Behov for relevant DRG afregning for en række telemedicinske ydelser
- Interessenterne (og der er mange!) må ikke styre udviklingen af den kliniske tilgang
- Politiske krav skal afspejle patienternes ønsker
- Patientperspektivet skal baseres på en differentieret tilgang
- En velfungerende telemedicinsk løsning bør kunne reducere liggetiden
- Industriens interesse i telemedicin

Vi fik en god idé undervejs!

- 3D optisk scanner til volumetriske målinger af sår
 - et nyt og spændende koncept afledt af en klinisk problemstilling
- Udviklingsprocessen kan være dræbende...

Processen – set med producentens øjne

- Innovation – picking winners killing losers
- Idéfasen, håndteringen af bruger input
- Designkoncept, risikoanalyser, prototyper
- Detaljeret design, verifikationstest og validering
- Produktion og levering
- Optimering og markedsovervågning

Processen – set med klinikerens øjne

- Innovation – picking winners killing losers
- Idéfasen, håndteringen af bruger input
- Designkoncept, risikoanalyser, prototyper
- **PATIENTSIKKERHED OG KLINISKE EFFEKTER**
- Detaljeret design, verifikationstest og validering
- Produktion og levering
- Optimering og markedsovervågning

Hovedkrav til innovativ klinisk tænkning

- Perspektivering
- Habile samarbejdspartnere
- Overbevisende potentiale
- Udholdenhed

Financiering og samarbejde

- Formalisering af samarbejdet – hav styr på kontrakterne
- Lokale retningslinier og aftaler
- Samarbejdskontrakter
- Forskerstøtteenheder
- GCP – enheder
- Forsikring
- Intellektuelle ejendomsrettigheder
- Fondsansøgninger/fundraising

Datahåndtering

- Få styr på data i god tid
- Databehandling (typisk Case Report Form – CRF)
- Datasikkerhed

Datahåndtering

- Få styr på data i god tid
- Databehandling (typisk Case Report Form – CRF)
- Datasikkerhed
- Opbevaring af biologisk materiale
- Statistik/beregninger

Effektmål – hvordan udvælges?

- Klinisk relevant effektmål
 - Mortalitet, amputation, antal genindlæggelser
- Økonomisk inciterende effektmål
 - More value for money, think smarter, patient empowerment, reinvesteringer/nyinvesteringer
- Patientønsket effektmål
 - Livskvalitet, førlighed, aktivitetsniveau

Effekt på sikkerhed

- Kontaktflader
 - IT platform for alle involverede
- Teknologi
 - Nyere teknologi kan give mere sikkerhed og dermed kræve nyinvesteringer
- Individualitet
 - Patientønsker kræver differentieret tilgang
- Worst case vs. best case scenario
 - Forventninger til antallet af individer, der kan indgå



Eksempler på designmodeller for kliniske studier

1. Randomiseret kontrolleret trial (RCT)
2. Pragmatisk trial
3. Explanatory trial/exploratory trial

Randomiseret klinisk undersøgelse

- Tilsikrer (ved sufficient randomisering), at grupperne er sammenlignelige
- Modvirker effekten af confounders
- Modvirker – i al fald i et vist omfang – effekten af undersøgerens á priori opfattelse af behandlingen



Pragmatisk klinisk undersøgelse

- Every day praksis
- Tillader en række modificerede variable, som kan være potentielle confoundere
- Giver umiddelbar anvendelighed til en stor population

Explanatory trial

- En hypotese testes i et veldefineret set-up (ofte først exploratory)
- Høj grad af projektstyring
- Applicérbar for en mindre (?) gruppe
- Frafald – håndtering i protokol

Valg af stikprøvestørrelse

- Power og styrke (<http://www.opengcp.dk/Berpop.htm>)
- Effektmål
- Historiske studier
- MIRENIF
- Kombinerede endepunkter (oftest færre patienter)
- Hele populationen – epidemiologiske studier

Take home messages før opstart

- Randomiserede studier har størst validitet
- Tilpas studierne så risiko for type 1 og 2 fejl minimeres
- Tilpas studierne således, at de har størst mulig klinisk relevans
- Brug validerede teknikker om muligt – ellers feasibility studier
- Udform praktiske guidelines til håndtering af forventede og mindre forudsigelige forløb

Kliniske og Sundhedsrelaterede forhold

- Rationale – hvad er idegrundlaget for at udføre undersøgelsen
- Hypotese – hvad er á priori forventningerne til udfaldet
- Formål – hvad forventer vi at kunne svare på
- Målgruppe – hvilken klinisk kontekst bevæger vi os i
- Studie design - RCT, pragmatisk undersøgelse, epidemiologisk undersøgelse
- Type af intervention – telemedicin (kommunikation), medicinsk behandling etc.
- Inklusionskriterier – hvor bredt går vi ud
- Eksklusionskriterier – hvor klinisk relevant er det – skal mange ekskluderes
- Dimensioner som skal evalueres – kan resultaterne overføres regionalt, nationalt, internationalt

Afrapportering af kliniske data

- CONSORT (CONsolidated Standards Of Reporting Trials)



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

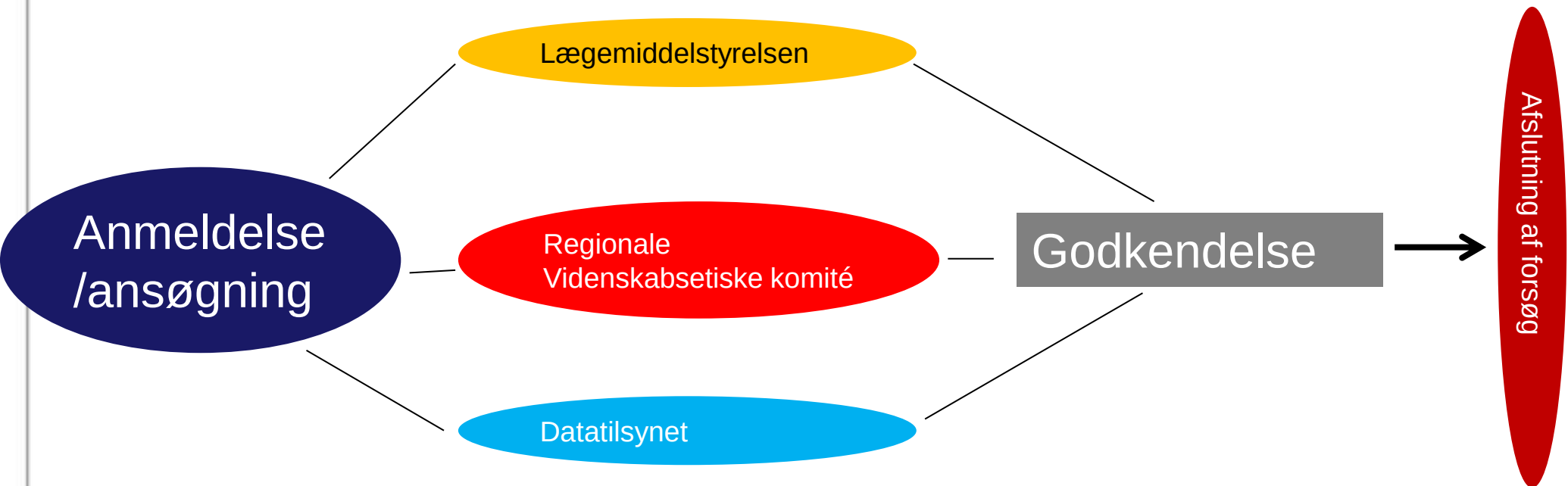
Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	_____
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	_____
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	_____
	2b	Specific objectives or hypotheses	_____
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	_____
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	_____
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	_____
	4b	Settings and locations where the data were collected	_____
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	_____
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	_____
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	_____
Sample size	7a	How sample size was determined	_____
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	_____
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	_____
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	_____
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	_____
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	_____
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	_____

		assessing outcomes) and how	_____
Statistical methods	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	_____
	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	_____
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	_____
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	_____
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	_____
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	_____
	14b	Why the trial ended or was stopped	_____
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	_____
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	_____
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	_____
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	_____
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	_____
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	_____
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	_____
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	_____
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	_____
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	_____
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	_____
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	_____

Afrapportering af kliniske data

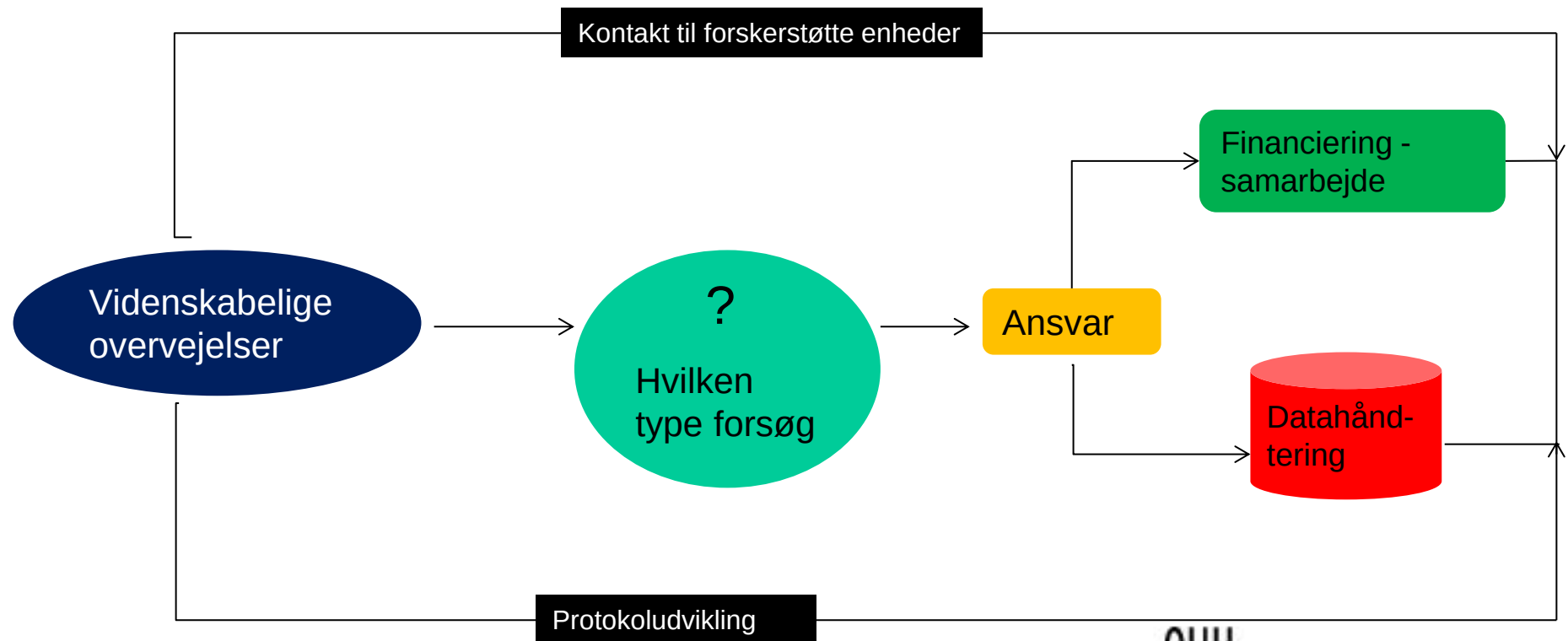
- CONSORT (CONsolidated Standards Of Reporting Trials)
- Rapportering via www.clinicaltrials.gov

Godkendelse af kliniske forsøg



53

Klinisk undersøgelse - forløb



Godkendelse af kliniske forsøg

	Lægemiddel- styrelsen	Videnskabsetisk komite	Datatilsynet	Sundheds- styrelsen	Arbejdstilsynet
Lægemiddelforsøg	●	●	●		
Klinisk afprøvning af medicinsk udstyr	●	●	●		
Ikke-interventionsforsøg med lægemidler			●		
Forsøg hvor lægemidlet anvendes som værktøj		●	●		
Genterapi forsøg	●	●	●		●
Kliniske forsøg med mennesker/ biomedicinske forsøg (fra-taget ovenstående)		●	●		
Registerforskning (uden biologisk materiale)			●	●	

Kildemateriale – Indenrigs- og Sundhedsministeriet

KOM GODT I GANG MED KLINISK FORSKNING

– VEJLEDNING OM FORBEREDELSE OG GODKENDELSE
AF KLINISKE FORSØG

