

Registry-based RCTs

What we learned from the TASTE Trial

Ole Fröbert, MD, PhD, FESC
Örebro University Hospital, Sweden

Potential conflicts of interest: none



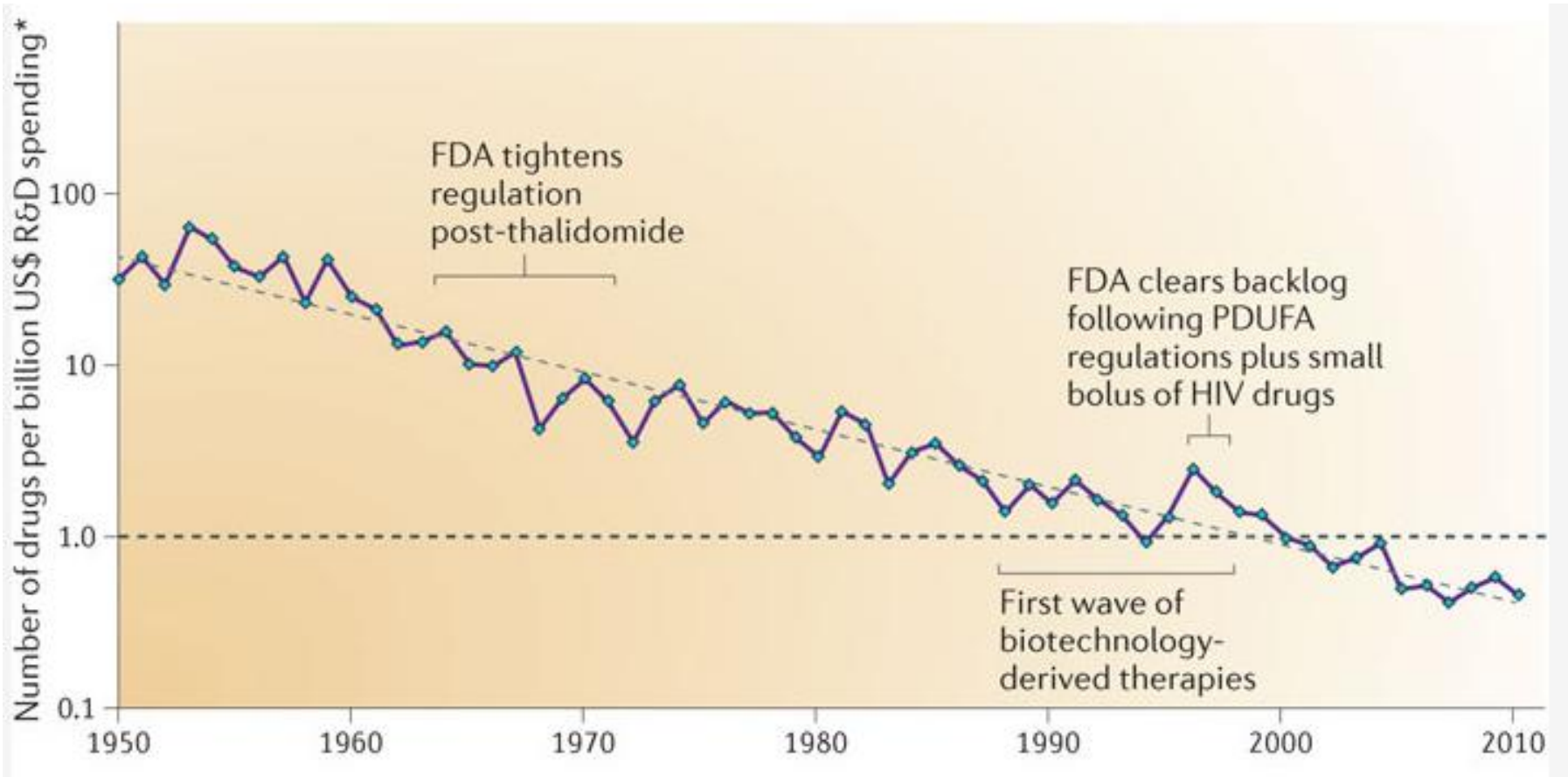
Background

85% of the money spent on clinical trial research every year is wasted ¹⁾

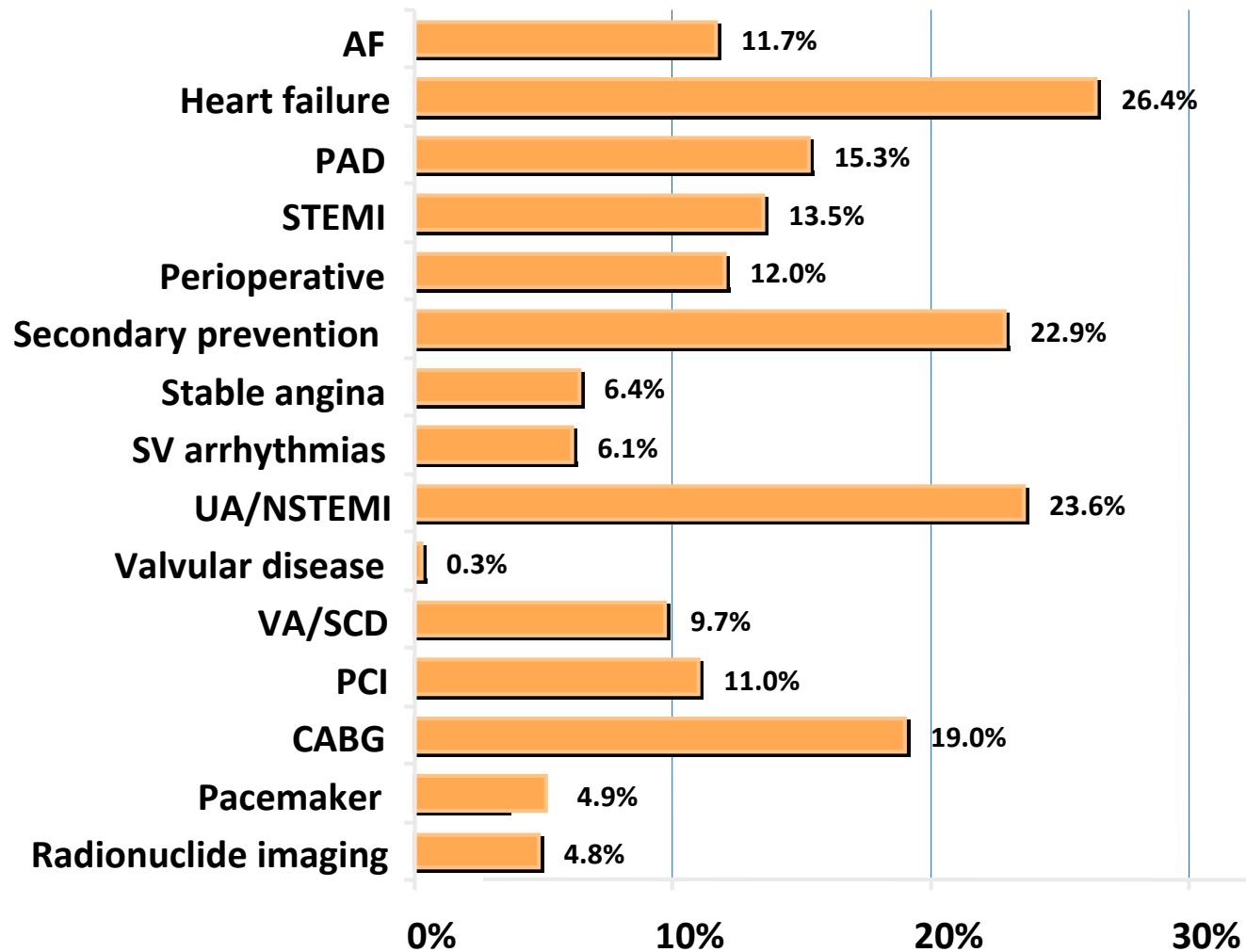
Wrong research questions are chosen, studies are poorly designed, and information on trials' methods and results is often not available ²⁾

More than half of all clinical trials are never published ³⁾

R&D productivity



Level of evidence A in guidelines



Randomized Clinical Trials - RCTs

Gold standard
Eliminates confounding

BUT



Registries

Unselected populations – findings may be generalized

“Hard endpoints”

Large consecutive cohorts

Inexpensive

BUT

Deficient data quality

Missing variables

Confounding factors

Multivariate statistics - difficult to understand



Number of cases annually: 80 000

RIKS-HIA	73 CCU hospitals, 100%
SCAAR	30 PCI hospitals, 100%
Percutaneous valves	7 hospitals, 100%
Heart surgery	7 hospitals, 100%
Secondary prevention	65 hospitals, 85%

>150 variables – baseline, procedural and outcome data

Monitoring: >95% agreement between patient records and registry data

Why not

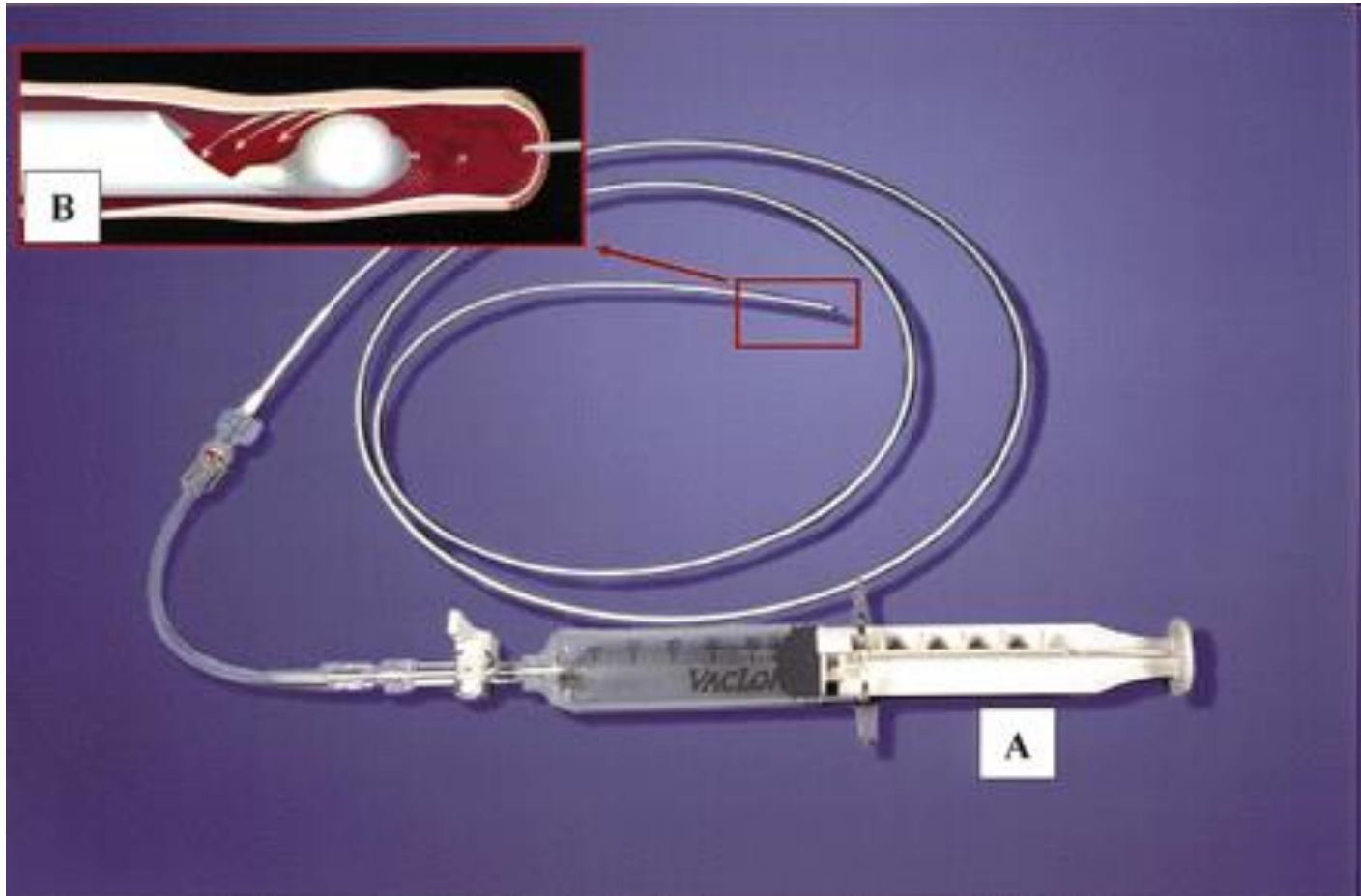


- Use existing online databases for randomization, case report form and follow-up?
- And apply this "Registry-based Randomized Clinical Trial (RRCT)" concept in the largest study of a



Medical technique in ST-elevation myocardial infarction (STEMI)

Thrombus aspiration: a simple technique with little evidence



Methods

TASTE –

Thrombus Aspiration in ST-Elevation myocardial infarction in Scandinavia

- All 29 Swedish, 1 Icelandic and 1 Danish PCI center
- Inclusion criteria
 - STEMI and oral consent
 - <24 h symptoms
 - correspondence between ECG and angiography
- Exclusion criteria
 - need for emergency by-pass operation
 - <18 years
 - previous randomization in **TASTE**
- Primary endpoint: time to all-cause death at 30 days

Browser address bar: <https://swedeheart.kvalitetsregister.se/swedeheart/regangiopci.jsp>

Navigation: Arkiv Redigera Visa Favoriter Verktyg Hjälp

Tools: Home RSS Mail Print Sida Säkerhet Verktyg ? Help N N S

SWEDEHEART Uppsala PCI
Angio + PCI registrering James

Menu: Hem Administrera Sök Rapporter Hjälp Meddelanden Läs sidan Utskrift Logga ut

The



Registry

Name, personal ID number	Visa patientöversikt
Akut vårdkedja	Ankomstdatum: 2013-09-02

Händelser under vårdkedjan:

START **ok** ! VÅRD + **PCI ok** SLUT -

Angio/PCI Avd.kompl. -

Angio+PCI

Överflyttad patient

Patienten kommer närmast från: 3 Annan vårdenhet inom sjukhuset

Ange vårdenhet: Uppsala HIA

Administrative data

Datum för procedur: 2013-09-03 *

Typ av registrering: 3 Angio + PCI *

Jourtid: 2 Akutfall på kontorstid

Remitterande enhet: Uppsala *

Clinical background and prior CV disease

Längd (cm): 175

Vikt (kg): 104

S-Kreatinin (mikromol/L): 96

Kreatinin clearance: 92.3

Tidigare PCI: 1 Ja *

Tidigare CABG: 0 Nej *

Diabetes: 1 Ja * Insulin 0 Nej *

Rökning: 1 Ex-rökare >1 mån *

Angiographic background data

Behandlad hypertoni: 1 Ja *

Data entry online by physician / nurse

Automatic linkage with population registry

Automated data checks

Two questions needed to be answered:

1. Does the patient consent orally?
2. Are inclusion and no exclusion criteria met?

Stresskardiomyopati	
Primärt beslut	9 PCI ad ho
Avböjd från operation	

TASTE

Did the patient consent?		*
Are inclusion and exclusion crieteria met?		*

Randomisera & Spara

Spara

PCI

Operatör		*
----------	--	---

Segment

Segmentnummer	
Graft	0 Nej
Nummer på stenosis i samma segment	1 Första
Oklusion	
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 ballongvidging 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

SWEDEHEART - 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)

Information for consent

Stresskardiomyopati	
Primärt beslut	9 PCI ad ho
Avböjd från operation	

TASTE

Did the patient consent?	<input type="checkbox"/>	*
Are inclusion and exclusion criteria met?	<input type="checkbox"/>	*

Randomisera & Spara

Spara

PCI

Operatör		*
----------	--	---

Segment

Segmentnummer	
Graft	0 Nej
Nummer på stenosis i samma segment	1 Första
Oklusion	
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 ballongvidging sker och hälften av patienterna får sedvanlig ballongvidging. 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

SWEDEHEART - 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)

Randomize and store data

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
Oklusion	
Stenostyp	
Stenosklass	
Procedurtyp	
Lokal framgång	

Återställ segmentformulär

Spara/Lägg till segment

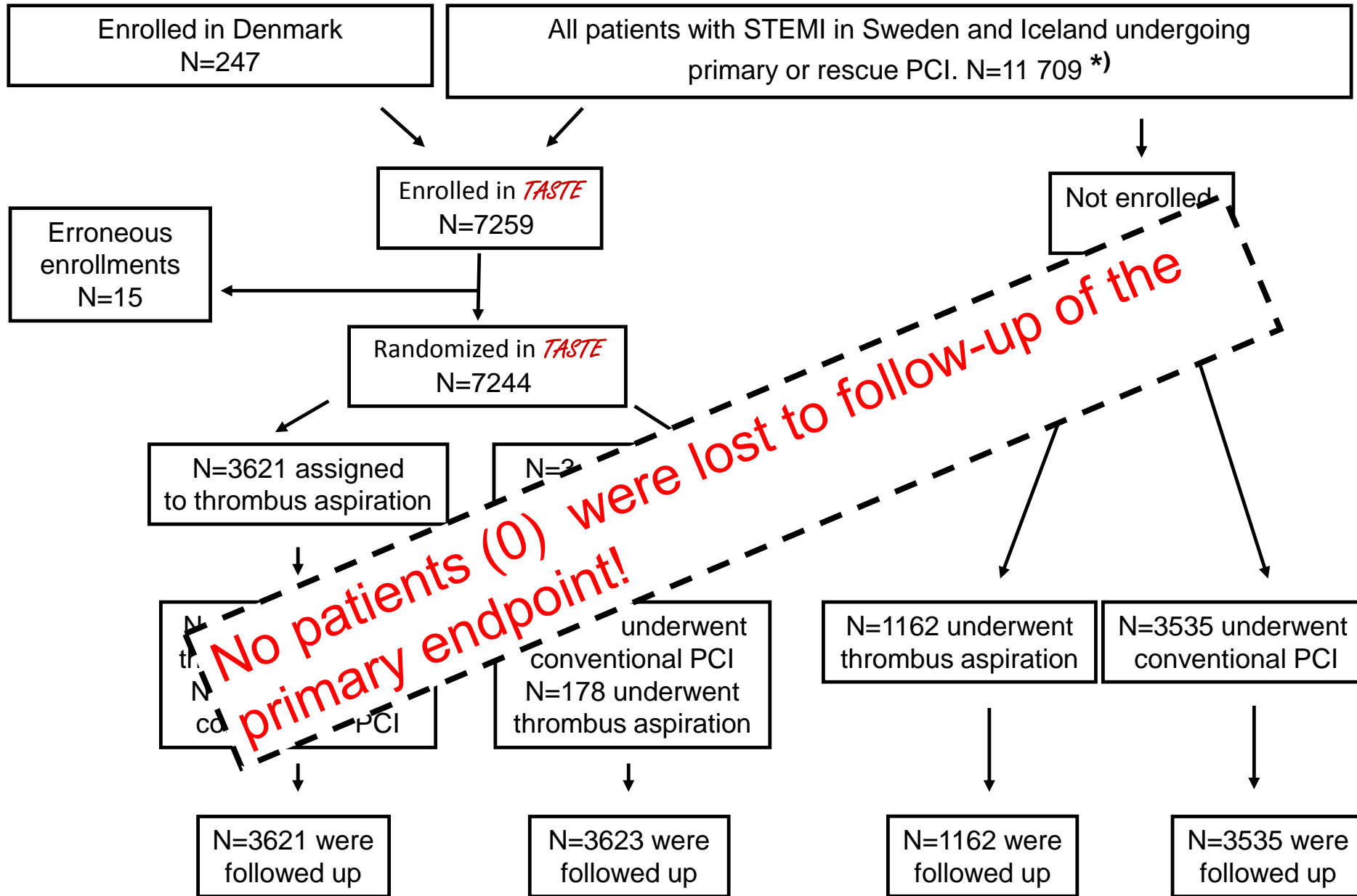
Vill patient vara med i Taste-studien

Munligt samtycke har inhämtats efter följande information och fråga:

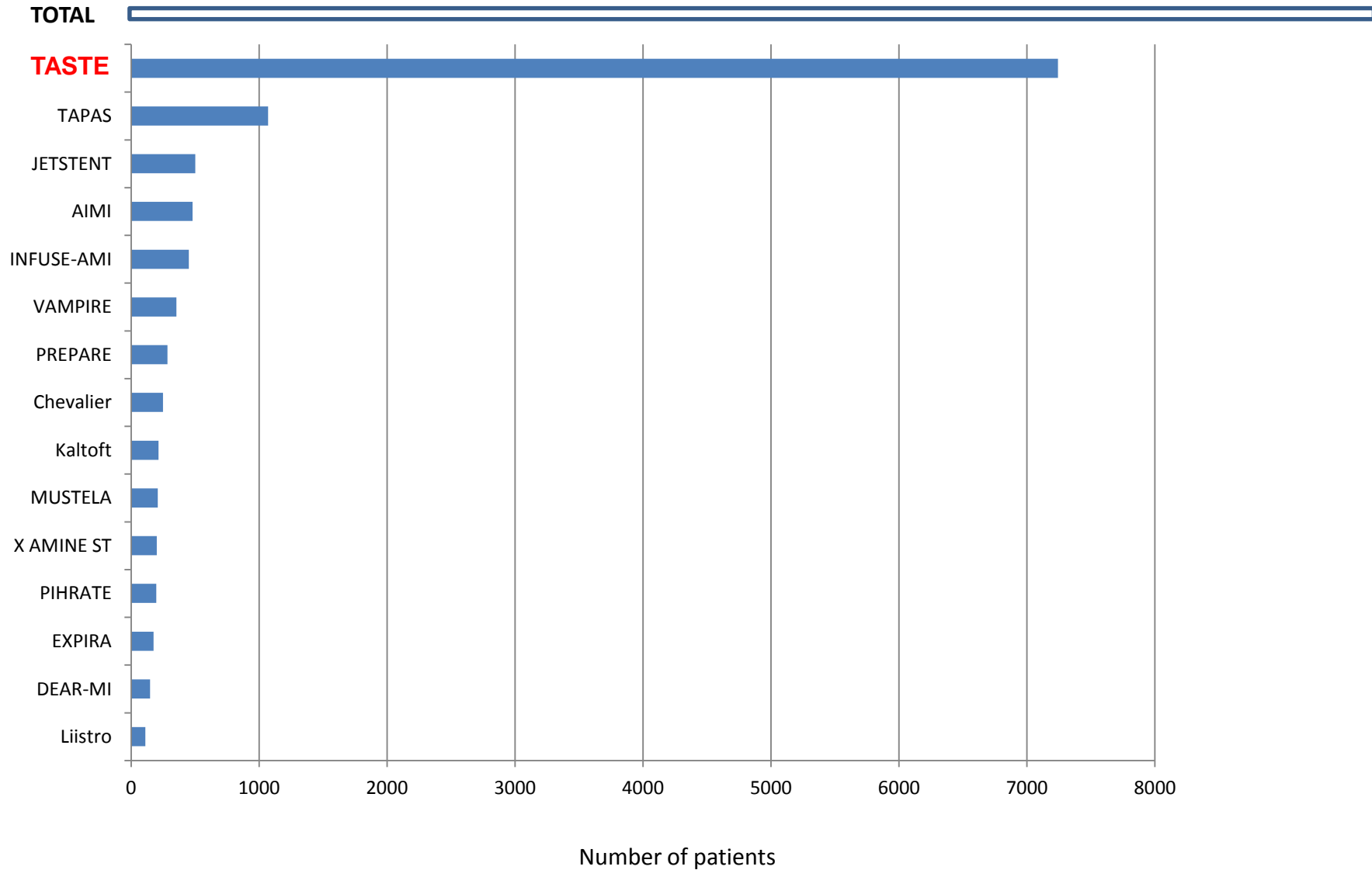
Du har drabbats av en akut hjärtinfarkt. Det innebär att det finns en blodpropp som har stoppat blodflödet i ett av dina kranskär. Tidigare undersökningar har visat att blodflödet återhämtar sig snabbare om man suger ut en del av blodproppen med en liten sugkateter. Vi vet dock inte proppsugning minskar 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 ballongvidging sker och hälften av patienterna får sedvanlig ballongvidging. 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

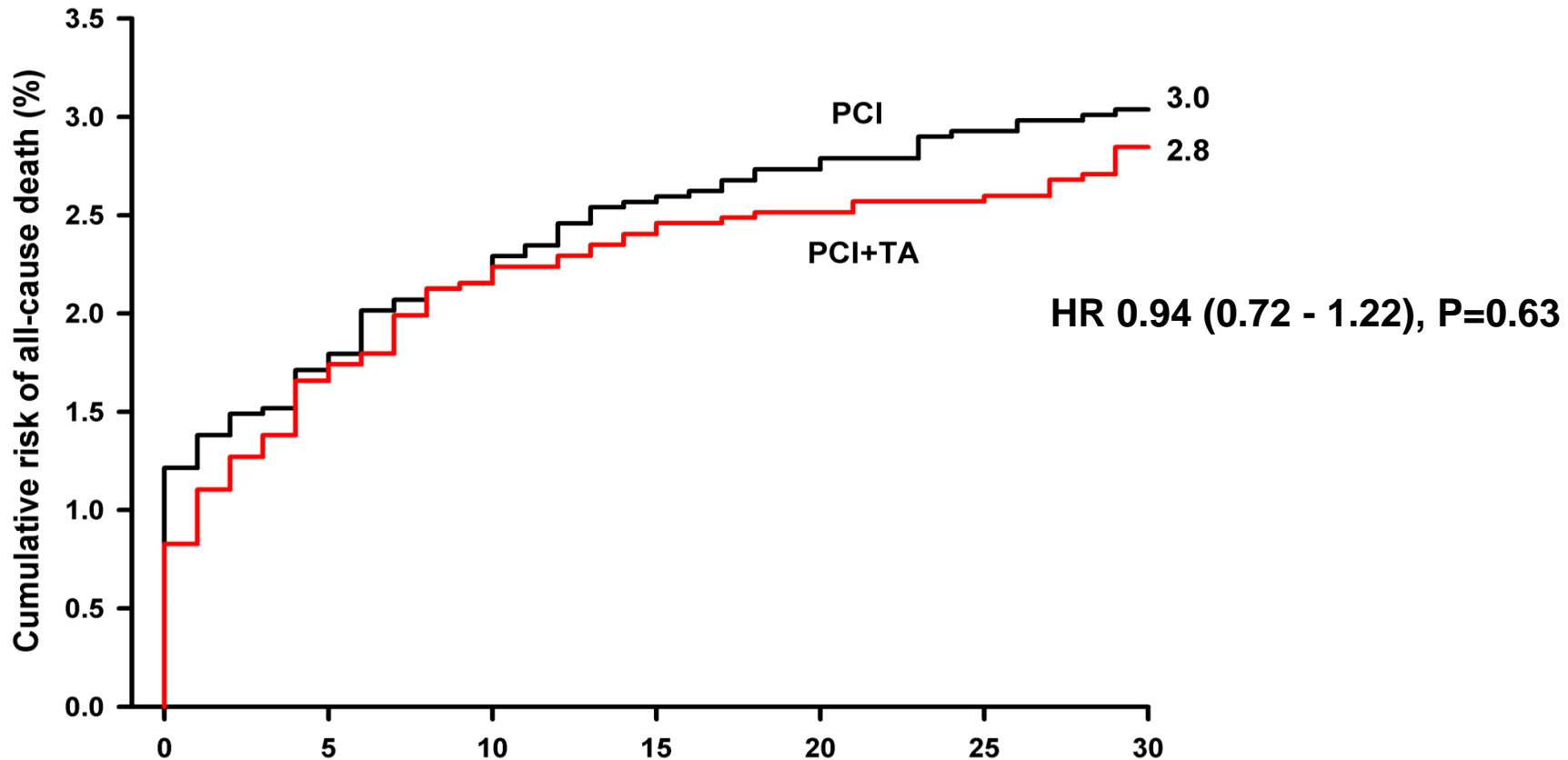
TASTE trial enrollment chart



TASTE and previous trials



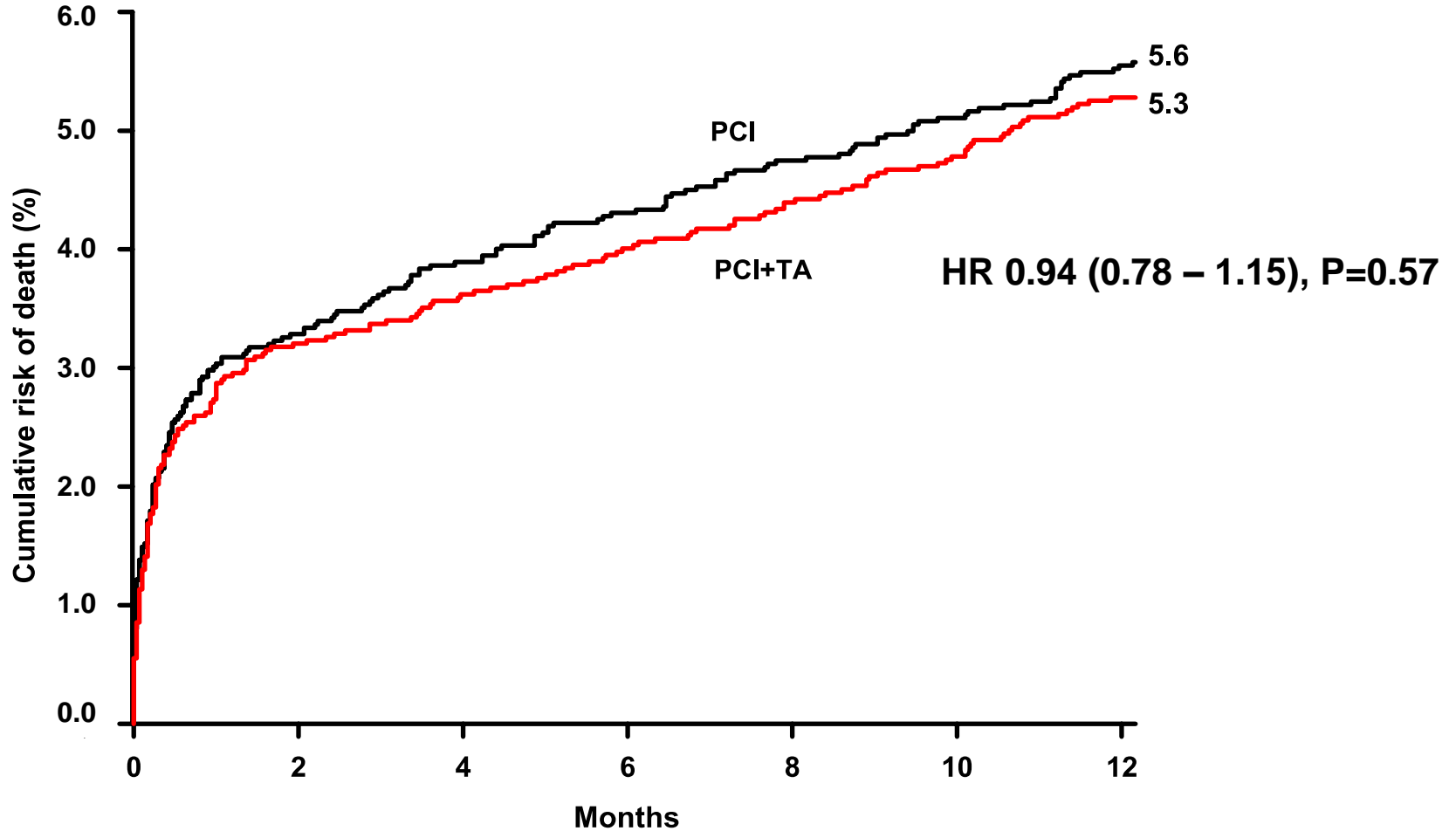
All-cause mortality at 30 days



No. at Risk

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

All-cause mortality at 1 year



Costs

- The budget for a conventional randomized clinical trial including >7000 patients at 30+ sites in three countries:

US \$2000 per patient x 7000 = US \$14 000 000

- The total costs of *TASTE*:

US \$300 000 or US \$50 per patient

**US \$300 000 or US \$50 per patient
≈ 2% of a conventional RCT**

A disruptive technology?

- The New England Journal of Medicine suggested it:

Perspective

The Randomized Registry Trial — The Next Disruptive Technology in Clinical Research?

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

The randomized trial is one of the most powerful tools clinical researchers possess, a tool that enables them to evaluate the effectiveness of new (or established) therapies while accounting for

United States and abroad have collected vast amounts of data from patients with acute coronary syndromes, stable coronary disease, and heart failure, as well as

A disruptive technology?

- .. is one that displaces an established technology and shakes up the industry or a ground-breaking product that creates a completely new industry



RRCT vs. RCT

	RCT	RRCT
Treatment strategy		
Device – CE marked, in use		
Device, first in man	+	

Challenges

- Ethics
 - Is informed consent required if randomized to treatments already in clinical use?
 - Treatment delay
 - Randomization of unconscious patients?
- Originality
 - Dare to challenge dogmas
- Protocol adherence and consecutive patient inclusion
- Is adjudication necessary?

Influenza vaccination After Myocardial Infarction (*IAMI* trial)

A multicenter, prospective, double-blind, randomized controlled clinical trial based on the Swedish angiography and angioplasty registry (SCAAR) platform

Ole Fröbert, MD, PhD

Matthias Götberg, MD, PhD

Stefan K. James, MD, PhD

Bo Lagerqvist, MD, PhD

Jonas Persson, MD, PhD

Oskar Angerås, MD

Lena Jonasson, MD, PhD

Johan Nilsson, MD, PhD

John Pernow, MD, PhD

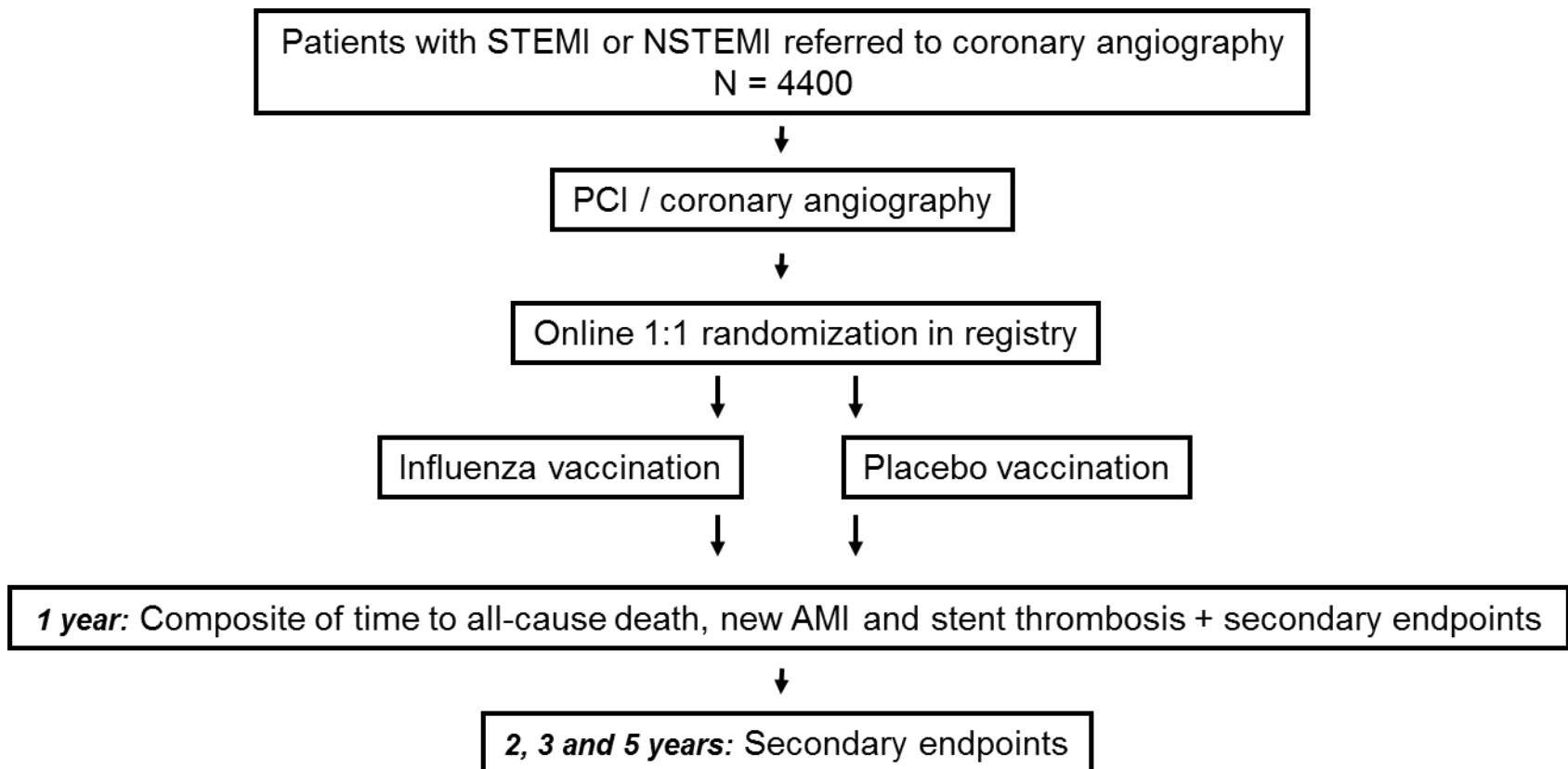
Pórarinn Gudnason, MD, PhD (Iceland)

Timo Mäkikallio, MD, PhD (Finland)

Rasmus Moer, MD, PhD (Norway)

Evald H. Christiansen, MD, PhD (Denmark)

Influenza vaccination After Myocardial Infarction (*IAMI* trial)



An RRCT do it yourself guide

- One, simple hypothesis
- Agree! Put away all regional and (some) personal ambitions
- Get patient representatives on board early on
- Well-defined baseline and primary outcome variables
- All centers and colleagues
- Limit additional workload, simple randomization
- Reduce monitoring
- Adjudicate selected variables only
- Online inclusion status
- Broad representation in publications

Conclusions

- Urgent need for randomized trials in clinical medicine
- Registries are strong networks for collaboration enrolling complete patient populations
- The Registry-based Randomized Clinical Trial (RRCT) is ideal for:
 - *One clinical hypothesis, broad inclusion, hard endpoints*

Keep it simple, simple, simple..

THANK
YOU!

A close-up photograph of a hand in a dark suit sleeve writing the words 'THANK YOU!' on a black chalkboard. The text is written in white chalk, with 'THANK' on the top line and 'YOU!' on the bottom line. The hand is positioned at the end of the second line, holding a piece of white chalk. The background is a dark, slightly wrinkled fabric, possibly a curtain or a backdrop.

ole.frobert@regionorebrolan.se