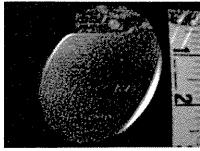


埋め込み型除細動器 Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD)



- 心不全の患者は不整脈による突然死のリスクが高い
- ICDは、臨床試験で収縮器障害のある心不全患者で突然死の予防に効果があることがしめされている
- CMS は2005年にメディケアの心不全患者で突然死の一次予防の為にICDのしよをカバーすることを決定
- ICDの臨床効果は、はっきりしない
 - 高齢者
 - 多発併発疾患患者
 - 実際の医療の現場での使用

5/22/2014

Setoguchi S

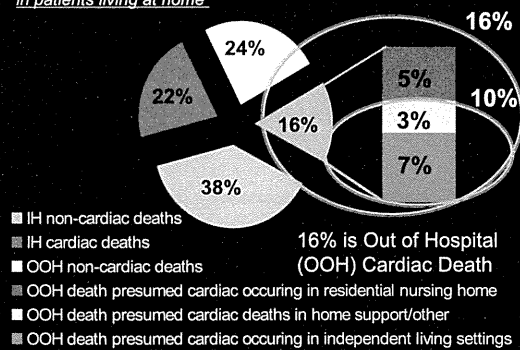
19

Patients in RCT vs. Medicare

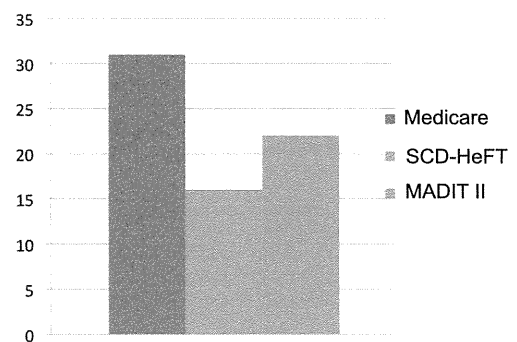
	SCD-HeFT (n=829)	Medicare (n=68,087)
Median Age	60	76
Male	77%	73%
White	77%	88%
Median EF %	24	25
Systolic BP	118	130
Diabetes	31%	50%
Atrial fibrillation	17%	51%
Pulmonary disease	21%	46%
Ischemic cause HF	52%	73%
NYHA I	0	6%
NYHA II	70%	30%
NYHA III	30%	59%
NYHA IV	0	5%

Causes of 7,401 Deaths

Only 10% of all deaths occurred from presumed cardiac causes in patients living at home



3-Year Mortality in Medicare vs. Trials Patients



Quiz 1

- RCTのエビデンスを適応する場合考慮しなければならないことは何か？
 - 患者が選択的である
 - 比較的小規模でフォローアップが短い場合がある
 - 老人や併発疾患を含むものを除外する傾向がある
 - 臨床的に意味のあるアウトカムを評価してるかどうか
- 答え
 - 上記すべて

23

データベース研究と医療機器評価

5/22/2014

Setoguchi S

24

観察研究	
長所	短所
臨床の現場で見られるような患者を数多く調査できる	交絡バイアスの可能性がある（データ、デザイン、分析方法に大きく影響される）
コスト、時間ともに無作為臨床試験と比べて低い	選択バイアスの可能性がある（データ、デザイン、分析方法に大きく影響される）
稀な副作用を同定できる	誤分類によるバイアスの可能性がある（データ、デザイン、分析方法に大きく影響される）
長期にわたって観察調査可能である	手法が単純でなく、よい研究を行うのは容易でない
プラセボではなく、他の薬剤との比較が可能である	
死亡や入院など臨床アウトカムを観察することができる	

5/22/2014

Setoguchi S, NEJM 2009より抜粋、一部変更 25

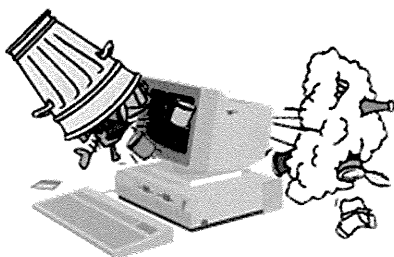
アメリカのレセプトデータベース ＝クレームデータ

5/22/2014

Setoguchi S

26

Garbage-In Garbage-Out ??



5/22/2014

Setoguchi S

27

クレームデータに対する 誤った認識

- データの特性と疫学手法の原理の理解不足
- 他のデータ（電子カルテデータ、臨床試験データなど）の問題点を認識していないか過小評価
 - 臨床データ＝よいデータ
 - それ以外はダメ

5/22/2014

Setoguchi S

28

医薬品・医療機器評価に望ましいデータの特徴

- 大規模かつ長期にわたる
- ポピュレーションベースである（RCTのように選択的な患者層でない） Mostly OK
- 詳細、正確、かつ時系列な治療や診断のデータ（暴露データ）

- 正確なイベントやアウトカムのデータ Partly OK
- 正確な交絡因子にや効果修飾因子に関するデータ

5/22/2014

Setoguchi S

29

クレームデータの欠点

- データは、医療費の支払い目的で作られたもの
 - 生のデータをそのままつかえない
- 臨床データがない
 - 検査の結果、診察の所見、症状など

5/22/2014

Setoguchi S

30

完璧なデータベースはある？

5/22/2014

Setoguchi S

31

レジストリ

Registry data

Pros
-Detailed information on the target device
-Detailed clinical information relevant to the target device
-Probably representative of populations for large, national registries

重要な臨床の情報を詳細に含む（特に標的疾患や手技に関して）

Cons
-No or few follow-up data
-No or limited information on health conditions that is not relevant to the target device
-Data quality depends on the resource available
Missing data

フォローアップデータが限られている
薬剤や医療機器の情報が不完全
標的疾患・手技外の情報が限られている

5/22/2014

Setoguchi S

電子カルテにおける薬剤の情報の例 (N=16,599)

薬品名	Identified by non-NDC codes
処方日・調剤日	(no missing)
投与量	(8,411 missing)
投与期間	Not included

5/22/2014

Setoguchi S

33

どのようにしてデータベースの欠点を克服するか？

- データを知る
- デザインの創意工夫
- 分析方法の適切な選択と創意工夫
- データの改善

5/22/2014

Setoguchi S

34

データの改善

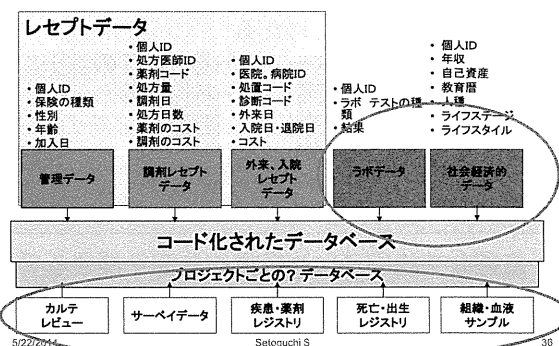
- すべてのデータベースには利点と欠点があり完璧なデータはない
- より完璧なデータベースをつくるにはお金と時間がかかる
 - 既存のデータベースをリンクすることで新しいよりよいデータベースをつくる。(データベースのリンケージ)
 - 既存のデータベースに追加情報をつけかわえる。(カルテ照合、患者サーベイ、追加のラボデータ)
- それぞれ利点を生かした(欠点をカバーする)複合データベースがよりよい研究を生み出す

5/22/2014

Setoguchi S

35

レセプトデータを超えて



5/22/2014

Setoguchi S

36

レコードリンケージ

- Deterministic or exact record linkage
 - 1つ以上のマッチする項目(例えば、SSNと Medicare ID)が完全に一致するレコードをリンクする。
 - SSNなどのUnique Personal identifiersが必要
 - SSNにタイプミスなどがあれば、間違っただリンクになる、あるいはリンクできなくなる
- Probabilistic linkage
 - 複数の項目がある一定の確率で一致するという条件でレコードをリンクする。
 - レジストリでは、タイプミスは良くあることなので、実際にはこの方法のほうがリンケージ率がよくなる可能性が高い。

5/22/2014

Setoguchi S

37

リンケージに患者特有のIDが必ずしも必要か？

- 患者特有のID
 - SSN, Medicare ID etc
- 入院レコードは複数の非特有のIDを使ってリンクできる
 - 生年月日、性別
 - 診療情報: 入院日、退院日、入院診断、手技、病院や医師の情報
 - ポイントは、レコードを‘ユニーク’にする為に必要な情報を組み合わせること

38

特有のIDがない場合とある場合のレコードリンケージを比較

Linkage Rules	# of 1-1 linkage	Sen.	Spec.	PPV
R1: Gender, DOB, Adm. Date, Provider ID	136,117	95	98	98
R3: Gender, DOB, Adm. Date, Provider State	135,537	89	91	93
R4: Gender, DOB, Adm. Date	5	0	100	0
Gold-Standard: SSN, Provider ID, Adm. Date	136,511	ref	ref	ref

5/22/2014

Setoguchi S

39

Quiz 2

- レコードリンケージについて正しいものを選びなさい
 - レコードリンケージはデータを改善し、よりよい臨床研究を可能にするかもしれない
 - レコードリンケージには、大きく分けて、確定的リンケージと確率的リンケージの2つがある
 - レコードは、固有IDがなければ、高い精度で突合することはできない
- a. 答え
 - a と b

40

医療機器評価手法の特殊性

5/22/2014

Setoguchi S

41

医療機器評価の手法の特殊性

- データベースにおけるデバイスの同定
- 医療機器評価で気をつけるべきバイアス
 - 適応という交絡
 - 選択バイアス—healthy candidate bias
- プロバイダーに関する考慮

5/22/2014

Setoguchi S

42

データベースにおける医療機器 の同定

5/22/2014

Setoguchi S

43

クレームデータでの薬剤の同定

NDC	Disp_dt	Days supply	Qty dispensed
62794014501	2-Feb-04	30	30
62794014501	12-Mar-04	30	30
62794014501	7-Apr-04	30	30
62794014501	27-Jul-04	25	25

クレームデータでの薬剤の同定

NDC	NDC description	Disp_dt	Days supply	Qty dispensed
62794014501	Digitek 125mcg Tablet	2-Feb-04	30	30
62794014501	Digitek 125mcg Tablet	12-Mar-04	30	30
62794014501	Digitek 125mcg Tablet	7-Apr-04	30	30
62794014501	Digitek 125mcg Tablet	27-Jul-04	25	25

National Drug Code (NDC) でわかること

- Dosage form
 - Route of administration
 - Active and inactive ingredients
 - Manufacture
 - Strength
 - Package size and type
 - Major drug class
- etc....

クレームデータでの 医療機器を同定

ICD-9 Procedure codes	CPT codes	Admission Date	Procedure Date
37.94	33249	25-May-04	25-May-08

医療機器の同定

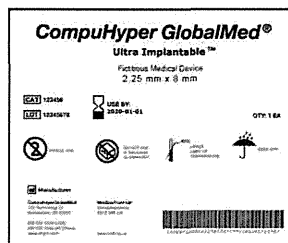
ICD-9 Procedure codes	CPT codes	Admission Date	Procedure Date
Implantation or replacement of automatic cardioverter-defibrillator, total system	Insertion or replacement of permanent pacing cardioverter-defibrillator system with transvenous lead(s), single or dual chamber	25-May-04	25-May-08

埋め込み型の医療機器のクレームデータにおける同定

- No information on
 - Manufacture
 - Model
- Insertion vs. replacement?
- Single vs. dual chamber?

We Currently Lack Essential System to Identify Devices with Sufficient Accuracy and Details

Unique Device Identifiers (UDIs)



- A UDI is a unique numeric or alphanumeric code
 - a device identifier (DI), a mandatory, fixed portion of a UDI that identifies the labeler and the specific version or model of a device
 - a production identifier (PI)
- FDA released the final rule and will be require for most medical devices

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/UniqueDeviceIdentification/default.htm>

UDIができれば医療機器が正確に同定できるようになる？

1. Will it be recorded in EHR?
2. Will it be recorded in registries?
3. If recorded, will it be complete and accurate?

How Drugs are Identified in National Registries

Registry	Generic name or class	Brand name	Dose	Quantity	Formulation	Longitudinal?	NDC
ACC NCDR ICD Registry	✓	No	No	No	No	At discharge	No
AHA GWTH HF Registry	✓	No	No	No	No	On admission	No
ACC NCDR CARE Registry	✓	No	No	No	No	Pre, intra, and post-procedural	No
SVS Vascular Registry	✓	No	No	No	No	Pre procedural	No

Missing or Invalid Values in A Device Registry are More Common for Long Strings of Digits

	ICD Registry (N=264,918)
--	--------------------------

UDI has to be machine-read into a hospital data system And transferred to a registry directly from EHR

Social security number (9 digits)	11,089 (4.3%)
Provider ID (10 digits)	17,881 (6.7%)
Date of birth	7 (< 0.01%)
Gender	381 (< 0.01%)

電子カルテにおける薬剤の情報の例 (N=16,599)

薬品名	Identified by non-NDC codes
処方日・調剤日	(no missing)
投与量	(8,411 missing)
投与期間	Not included

5/22/2014

Seioguchi S

54

Duke Clinical Research Institute

Quiz 3

- データベースにおける医療機器の同定について正しいものを選びなさい。
 - 現状では、すべての電子カルテやレジストリで、医療機器の詳細が標準コード化されて記録されている。
 - 現在のシステムでは、クレームデータでは、ブランド名、モデルなど、細かい情報は同定できない。
 - 現状では、医療機器では、薬品におけるNDCのような標準化されたコードが存在しない
- 答え
 - b と c

55

医療機器評価で考慮すべきバイアス

とくに
Confounding by indication
Healthy user biasについて

5/22/2014 Setoguchi S 56

医療機器評価においても、疫学全般で問題とされているバイアスはすべて考慮すべき

Many Types of Bias Exist

Chance? $\xrightarrow{\text{no}}$ Bias? $\xrightarrow{\text{no}}$ Effect

$\downarrow$ yes $\downarrow$ yes

Does not reflect effectiveness!

- Selection bias
- Confounding bias
- Information bias
- Survivor bias
- Immortal person time bias etc etc....

57

埋め込み型除細動器は、老人や併発疾患の多い患者でも効果があるか？

- Study design: データベースを使った後ろ向きコホート研究
- 特に問題になる可能性がある2つのバイアス
 - Patients selected for ICDs have severer HF e.g., lower EF, worse NYHA class, etc. (confounding by indication)
 - Patients selected for ICDs are healthier in general? (healthy user effect– a form of selection bias or unmeasured confounding)

58

Confounding by indication

- Do patients receiving ICDs have severer heart failure?
 - ICDs are indicated for HF with low ejection fraction, <35%
 - Compare patients with ICDs vs. no ICDs before or after applying indication criteria for primary ICDs (restriction)
 - Age > 65, 1 year Medicare eligibility
 - EF <35%, no prior cardiac arrest, no other life-threatening diseases

59

Confounding by indication with and without indication criteria

	Without eligibility criteria	
	ICD=0 (N=535,885)	ICD=1 (N=4,990)
Age	70	76
Male	56%	71%
White	76%	75%
Ejection fraction	48%	25%
Systolic BP	138	127
BNP	524	561

Healthy User Bias

Users of preventive or newly marketed medications or adherers to medications (e.g., statins, hormone replacement therapies)

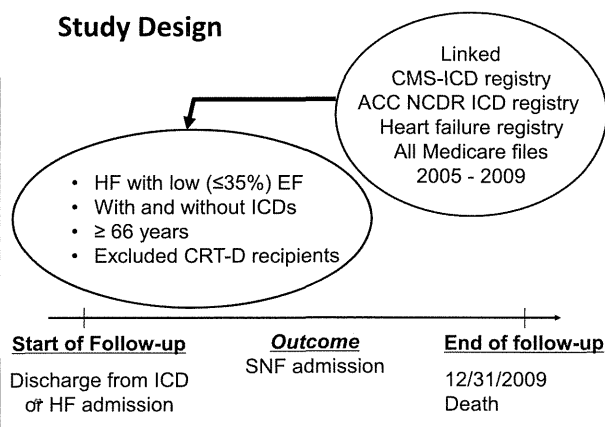
- Less likely to die and less frail (Glynn, Epidemiology 2001)
- Seek more usual and preventive care (Brookhart AJE 2007, Setoguchi CPT 2010)
- Follow a healthier life style (Kinjo ICPE Abstract, 2012)
- Have more willingness to live?
- Better social support?

ICDが大腸骨骨折と老人ホーム入院を防ぐ?

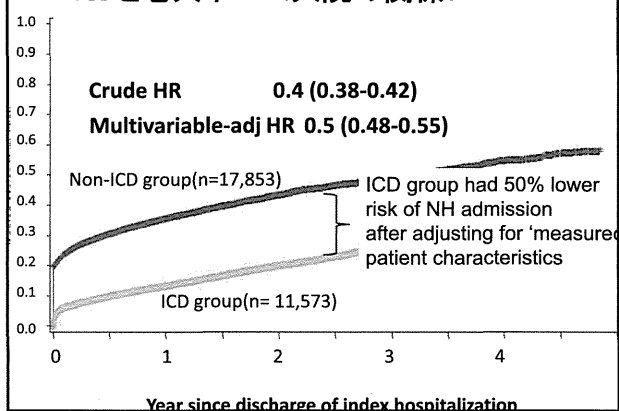
- ICDs
 - Efficacious preventing sudden cardiac deaths in HF patients
 - Do not improve cardiac function
- Therefore
 - ICDs should not affect rate of admission to nursing home or non-traumatic hip fractures

62

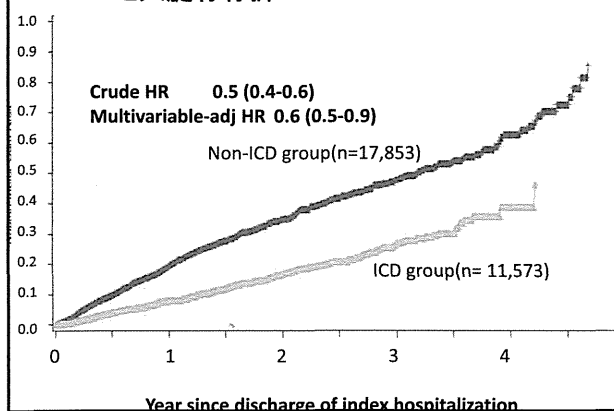
Study Design



ICDと老人ホーム入院の関係?



ICDsと大腸骨骨折



プロバイダーの特徴と技量をどう評価して考慮するか?

5/22/2014

Setoguchi S

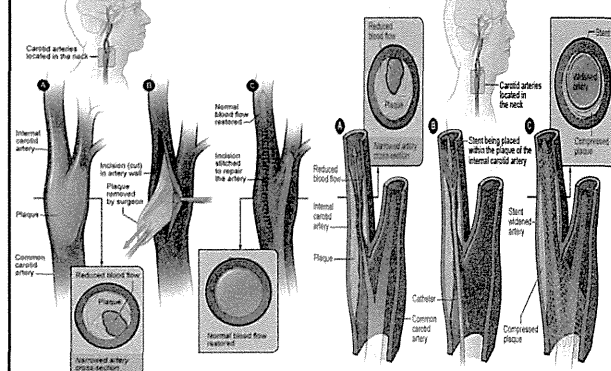
66

Potential Effect of Provider on Outcomes for Medical Devices

- Operating Physician
 - Demographics
 - Specialty
 - Training
 - Time since graduation
- Intervention Setting: Hospital
 - Hospital type
 - Teaching affiliation
 - Location

67

頸動脈剥離術 Carotid endarterectomy (CEA) 頸動脈ステント Carotid artery stenting (CAS)



Provider Experience in RCTs

RCT	Physician Experience	Hospital experience
SAPPHIRE, 2004	CEA: low complication rates (median 30 CEA/year) CAS: low complication rates (median ≥ 64 CAS)	Not mentioned
ICSS, 2010	Low complication rates for CAS/CEA	Not mentioned
CREST, 2010	CEA: ≥ 12 CEA/year + low complication rates CAS: low complication rates (~30 CAS)	CEA: ≥ 50 CEA/year + low complication rates CAS: Not mentioned

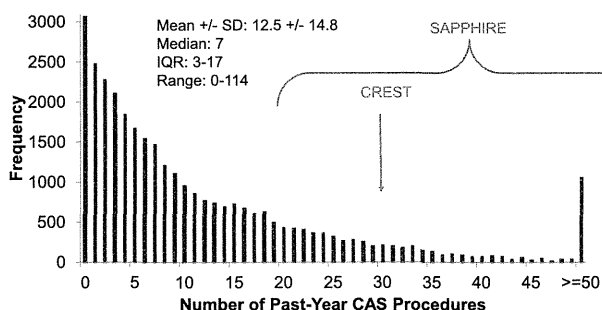
69

Real-World vs. RCTs CAS Patients

	Medicare N=33,108	SAPPHIRE N=159	ICSS N=828	CREST N=1262
30-Day Mortality Risk	1.9%	0.6%	1.3%	0.7%
Mean Age +/- SD	76 +/- 6	73 +/- 8	70 +/- 9	69 +/- 9
% Men	60	67	70	64
% Hypertension	96	86	69	86
% Dyslipidemia	89	79	61	83
% Diabetes Mellitus	56	25	16	31
% Prior CABG	23	43	13	20

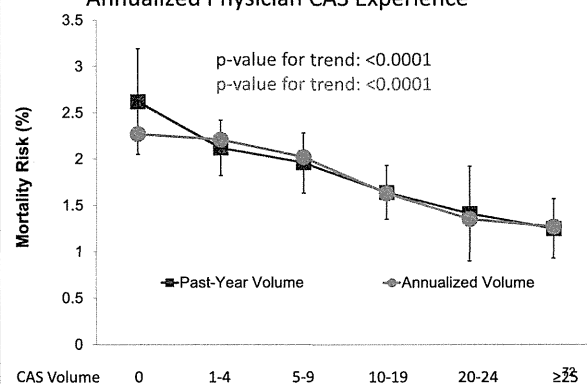
70

Figure 1: Distribution of Past-Year CAS Volume Among Physicians (N=2,815)

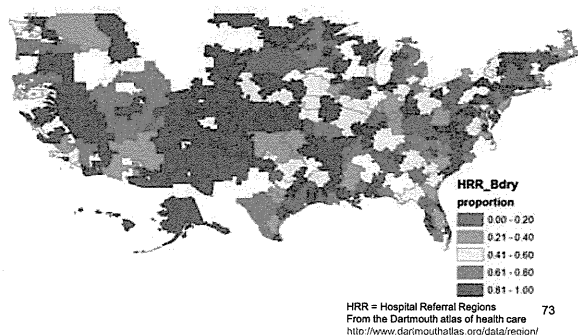


71

Figure 3: 30-Day Mortality Risk by Past-Year and Annualized Physician CAS Experience

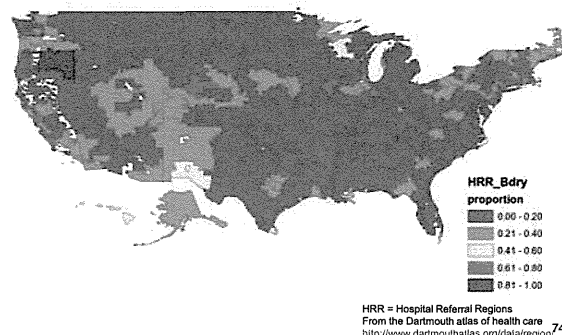


Proportion of CAS Procedures in HRRs
Performed in Hospitals with <20 Past-Year CAS
(2007 – 2008)



73

Proportion of CEA Procedures in HRRs
Performed in Hospitals with <20 Past-Year CEA
(2007 – 2008)



74

CEAとCASではプロバイダーの技量が違う、これらの比較効果をする場合は技量を交絡因子として調整するべきか？

- Failure to evaluate account experience in CER of CAS vs. CEA may result in
 - Residual confounding
 - Treatment effect heterogeneity
- Do you agree?

75

2つの手技のプロバイダーの技量の違いは交絡か？

- たとえば、薬剤の効果を評価する場合にコンプライアンスをどう考慮するか？と同様な疑問
- どう扱うかは、分析の目的による

76

Quiz 3

- データベース研究で医療機器の安全性や効果を評価する際に考慮すべきバイアスについて正しいものを選びなさい。
 - 交絡バイアス
 - 選択バイアス (特に健康志向バイアス)
 - 情報バイアス
 - Immortal person time bias
 - サバイバーバイアス
- 答え
 - すべて

77

まとめ

- RCTからのエビデンスのギャップを埋めるため、医療機器の評価に、大規模データベースが使用されている
- 研究者は、データベースの利点と欠点を理解し、リンケージによるデータ改善の可能せや、バイアスを考慮しながら、医療器評価の研究を行う必要がある

5/22/2014

Setoguchi 5

78