

The Appletree Trial C-RCT

A pragmatic cluster randomized clinical trial in Region H and S
(EPIC)

Founded in all Endocrinology, Nephrology and Cardiology
Departments

Peter Rossing, Ditte Hansen, Morten Schou, Daniel Mølager
Christensen og Caroline Hartwell Garred

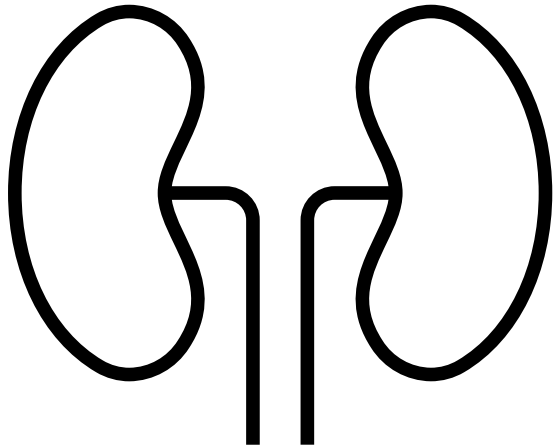
**Real world head-to-head evaluation of SGLT2i
in patients with T2D and/or CKD and/or HF**



Agenda

- Trial organisering
- The Appletree RCT
- Tidsplan og praktik
- Sponsorer
- Diskussion

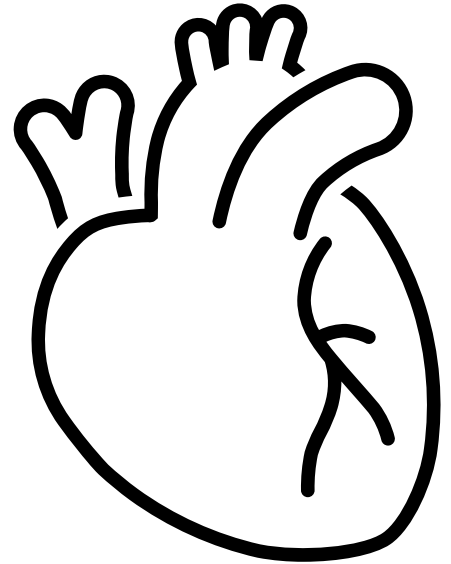
CKD



T2D



HF



Nefrologiske afdelinger

- NoH: [Lisbet Brandi](#)
- HGH: [Ditte Hansen](#), [Ian Bressendorf](#)
- RH: [Mads Hornum](#)
- SUH-Roskilde+NyF: [Rikke Borg](#)
- Holbæk: [Morten Lindhardt](#)
- Bornholm (Intern medicin): [Kjeld Kristensen](#)

Endokrinologiske afdelinger

- BBH-FH: [Steen Haugaard](#)
- NoH: [Peter Lommer](#)
- RH: [Thomas Almdal](#)
- SUH-Køge: [Trine Nielsen](#), [Urd Kielgast](#)
- SUH-NyF: [Allan Enevoldsen](#)
- Holbæk: [Abdellatif Aharaz](#)
- HGH: [Ebbe Eldrup](#), [Kasper Iversen](#)
- SDCC: [Magnus Jensen](#), [Frederik Persson](#), [Peter Rossing](#)
- Slagelse: [Peter Gæde](#)
- Amager-Hvidovre: [Sten Madsbad](#)

Kardiologiske afdelinger

- NoH: [Niels Tønder](#), [Jenny Bjerre](#)
- HGH: [Emil Wolsk](#), [Morten Schou](#)
- RH: [Lars Køber](#), [Finn Gustafsson](#), [Mads Ersbøll](#)
- SUH-Roskilde: [Matias G Lindholm](#), [Julie Vishram-Nielsen](#)
- SUH-Ny F: [Yama Fakhri](#)
- Holbæk: [Adam Blyme](#)
- BBH-FH: [Jens-Jakob Thune](#)
- Slagelse: [Dennis Mikkelsen](#)
- Amager-Hvidovre: [Anders Barasa](#), [Morten Petersen](#)

Trial Organisering (HGH)

- Styrekomite members i øvrigt og daglig projektledelse:

Jesper Jensen, PostDoc; Caroline Sindet-Petersen, Farmaceut og PostDoc; Mariam Elmegaard, PhD stud; Caroline Hartwell Garred, PhD stud, Daniel Mølager Christensen, PostDoc (projektleder).
(Kasper Iversen og Lars Kober)

- Programmører og CIMT:

Juri Osmolowski, Nikolaj Ritter-Petersen, Lene Kim Strandgaard, Miran Hasanagic

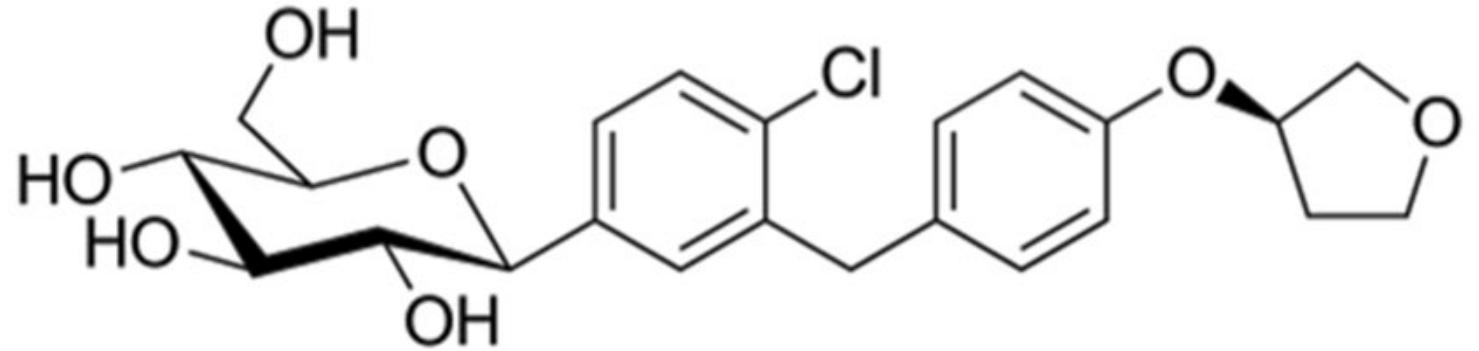
- Direktion HGH og CIMT:

Bodil Ørkild og Kim Weber

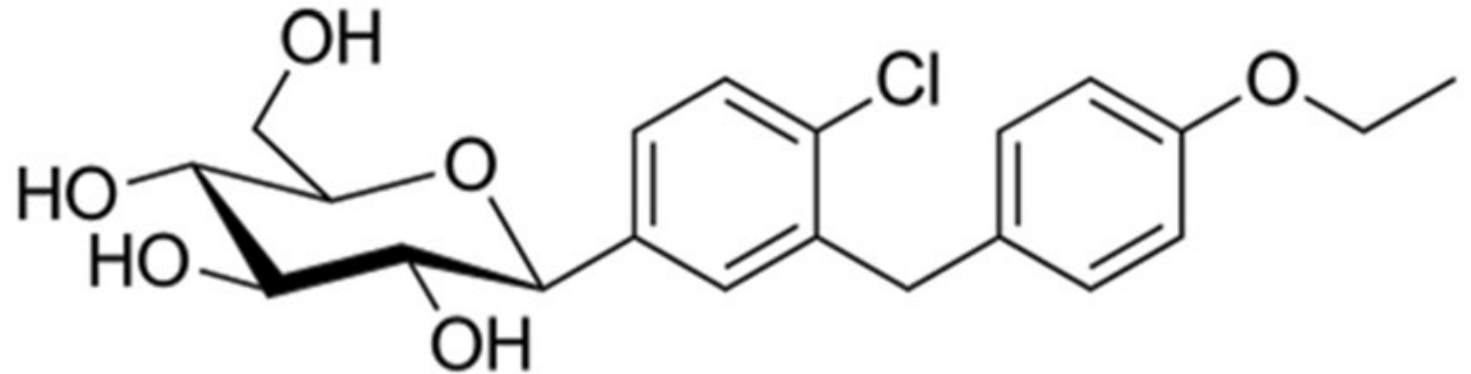
- Statistiker:

Theis Lange, KU

*SGLT2 inhibitors:
Class effect
or
drug effect
in cardiometabolic and renal
disease ?*



a) Empagliflozin



b) Dapagliflozin

Baggrund: Dapagliflozin og Empagliflozin har samme effekt på HF hosp, ESRD og sendiabetiske komplikationer og samme safety profile, men.....

- HFrEF: Dapagliflozin (+) og Empagliflozin (-) havde i to forskellige RCTs ikke samme effekt på mortality risk ift placebo
- HFpEF: Dapagliflozin (-) og Empagliflozin (-) havde i to forskellige RCTs samme effekt på mortality risk ift placebo
- Type 2 diabetes: Dapagliflozin (-) og Empagliflozin (+) havde i to forskellige RCTs ikke samme effekt på mortality risk ift placebo
- CKD: Dapagliflozin (+) og Empagliflozin (-) havde i to forskellige RCTs ikke samme effekt på mortality risk ift placebo

Design ("Lavinterventionsstudie")

- Cluster randomized clinical trial - "PcROBE design" (superiority trial):
Prospective cluster randomized open-labeled blinded endpoint
- Study-population: HF, T2D and CKD where SGLT2i is indicated according to guidelines
Exclusion: T1D, ESRD, pt already tested with a SGLT2i
- Intervention: Dapagliflozin versus Empagliflozin
- Primary composite endpoints: mortality, deNovo HF, worsening HF, ESRD, NTX, 40 % decline in eGFR, MI and stroke (registry based)
- Sample size: N=17200 (power: 0.90; significance: 0.01): 10 % relative risk reduction (Power set up vil kunne ændres)
- Duration: Two-years of inclusion with an additional one-year follow-up
- Subgroup analyses: T2D, CKD, HF, Male/Female, Age <65 / >65

I tilfælde af inklusionsproblemer.....

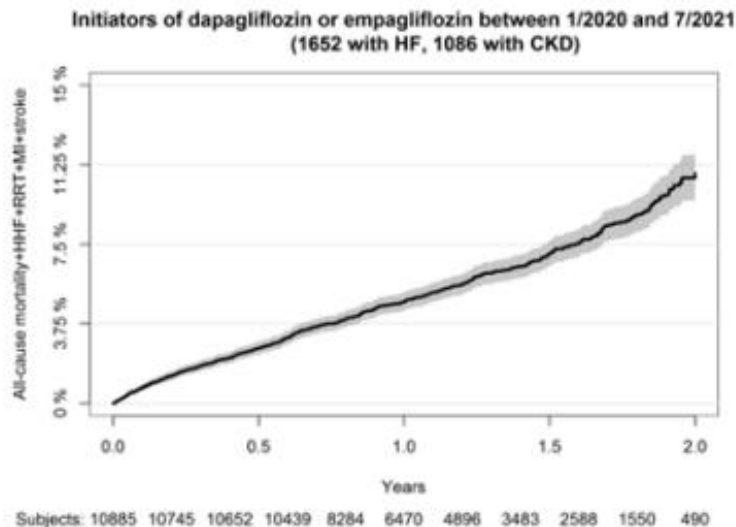
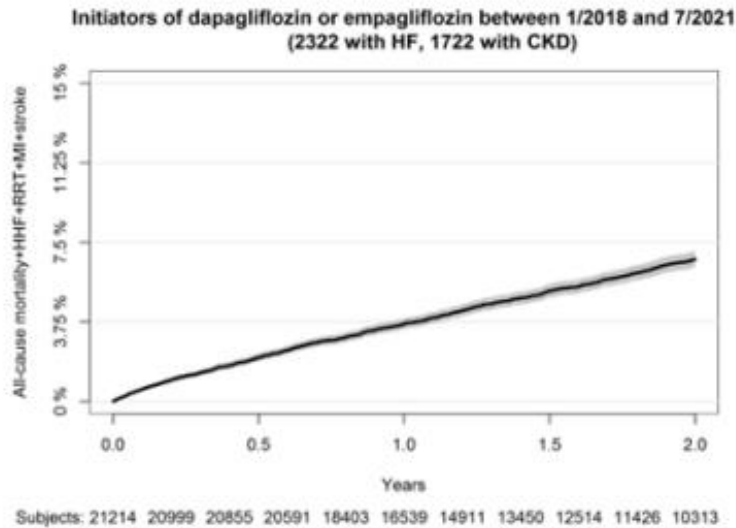


Figure 3: Event rates of the primary endpoint in patients initiating empagliflozin and dapagliflozin in Eastern Denmark between January 1st, 2018 and July 31st, 2021. Data were extracted from the Danish nationwide registries. During this period, most patients initiating empagliflozin or dapagliflozin had type 2 diabetes without heart failure or chronic kidney disease. As guidelines are implemented in clinical practice, it is expected that more patients with heart failure and chronic kidney disease will initiate empagliflozin and dapagliflozin, leading to higher anticipated event rates than those observed between 2018 and 2021.

- **Scenarie 1 (meget langsom inklusion):**
- 5800 ptt (en tredjedel af forventet)
- Eventrate 19%
- = >80% power til at detektere en 15% relativ forskel, 5% sign.
- **Scenarie 2 (langsom inklusion, lavere eventrate end forventet):**
- 8600 ptt (halvdelen af forventet)
- Eventrate 15%
- = >80% power til at detektere en 15% relativ forskel, 5% sign.

Safety (captured via SP)

- Hospitalization for ketoacidosis
- Limb amputation
- Hospitalization for genitourinary infection
- Hospitalization for fracture



Praktik



Cluster RCT

Traditional RCT

Same question

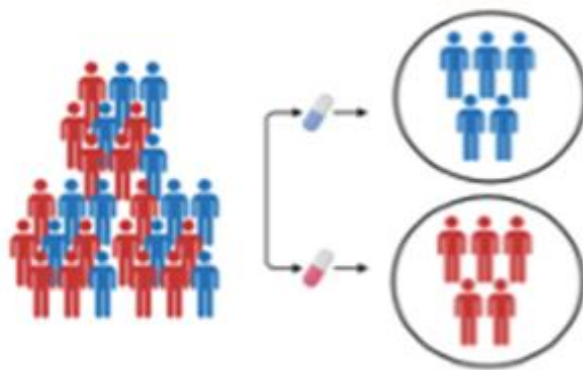
Is drug A
superior to
drug B?



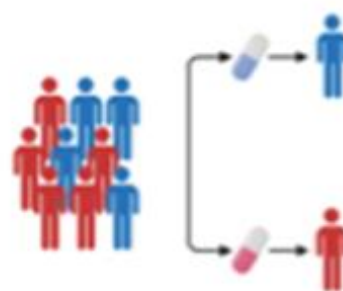
Is drug A
superior to
drug B?

Different unit
of randomization

Clusters of patients



Individual patients



Advantages

1. Cost efficient
2. Speed
3. Measures effectiveness (improves generalizability)



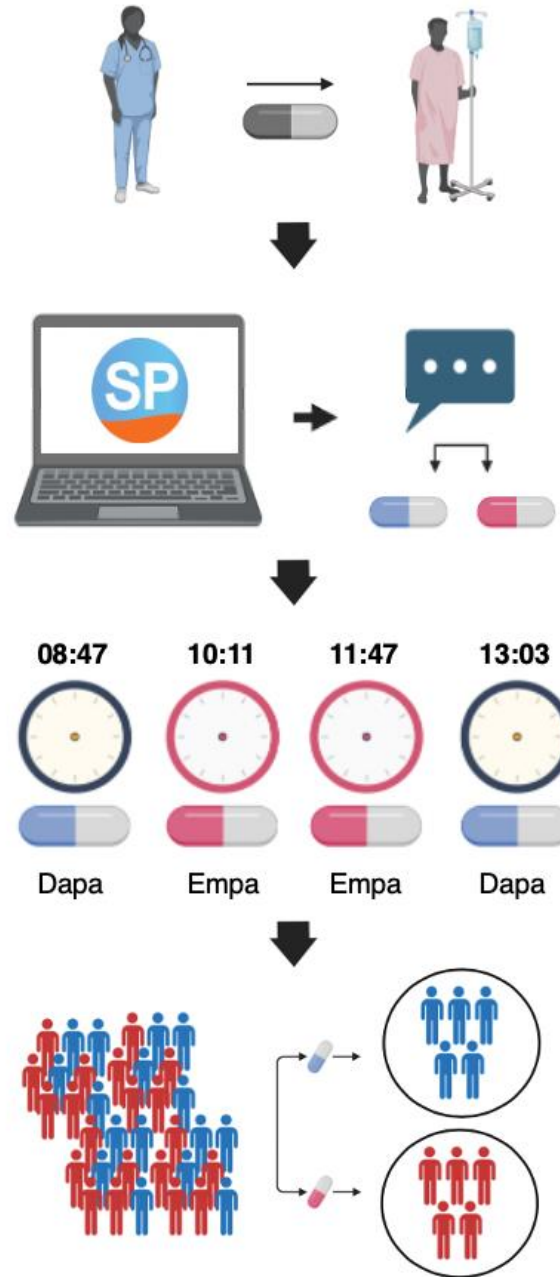
1. Expensive
2. Time consuming
3. Measures efficacy (limits generalizability)

**Doctor prescribes
SGLT2-inhibitor**

**Automatic pop-up
of cluster random-
ization module
embedded in SP**

**Random
assignment to
empagliflozin or
dapagliflozin by
time of day**

**Efficient cluster
randomization**



Hvad sker der i SP, såfremt I ordinerer

Forxiga

Dapagliflozin

Empagliflozin

Jardiance

Præsentation af SP

← ↺ 📄 **Resultatsignering** 🔍 ⚙️ ⌵ 🔍 ➕

Aktuelt pr.: mandag d. 7. oktober 2024 22:40. Klik for at opdatere.

⚠ AMB resultater seneste 7 døgn - skal ikke signeres

** Ingen resultater fundet for de seneste 168 timer. **

Der er en ny, hurtigere måde at færdiggøre besøgsdokumentation på med færre klik og mindre rulning.



Gennemgå åbne best./ord. 

FMK + TILFØJ BEST./ORD.

Epic

KARDIOLOGI HERLEV – sppecp403/PA41 – MORTEN S.

Søg (Ctrl+Melle...

↑843

↑7

Færdiggørelse af jo... 16

↑1272

Print

Cupid

Patientopslag

Aftaler

Snapboard

Undersøgelsesgennemgang

Receptfornyelse

Telefonkontakt

Påmind mig

Mine værktøjer

Journaloptagelse

Konsultation

Notater

Resultatgennemgang

UniView

Kard.score/data

Synopsis

Livsforløb

Kardia

Journaloptagelse - Besøg 07-10-2024 pga. KONTROL 30* - Ny vurdering med kompleks problemstilling/EC

Forhåndsvisning af BESPrint BESPatient afslog BESPrint FMK

KardiologiJournaloptagelse(GEN)

Prøv widescreenvisningen

Der er en ny, hurtigere måde at færdiggøre besøgsdokumentation på med færre klik og mindre rulning.

Prøv detIkke lige nuVis ikke igen

JOURNALOPTAGELSE

CAVE

Diagnoseliste

FMK og best./ord

SmartSets

Notat, AOP

Opfølgning

SCORE OG KLASSIFICERING

LVEF

CCS

NYHA

CHA2DS2-VASc

HAS-BLED

EHRA

SJÆLDENT BRUGT

Thoraxkonf

Ydelseskodning

Ambulant epikrise

Afslutning

Kommunikation

Best practice

Medicinsk historik

Kirurgisk historik

Medicinlisten er synkroniseret med FMK. Seneste forespørgsel: 07-10-24 22:40

Gå til side-side-visningen Ændringer af medicinkortet vil blive synkroniseret med FMK.

Aktuelt på FMK: 1 lægemiddel på pause

Gennemgå åbne best./ord.

Navn	Dosis, adm.vej, frekvens
Lægemidler til ambulante patienter	
acetylsalicylsyre (HJERTEMAGNYL) 75 mg tablet	1 tablet, Oral anvendelse, Hver 24. time (daglig)
acetylsalicylsyre (HJERTEMAGNYL) 75 mg tablet (PAUSE)	1 tablet, Oral anvendelse, Hver 24. time (daglig)
acetylsalicylsyre (MAGNYL "DAK") 100 mg enterotabletter	100 mg, Oral anvendelse, Morgen
bisoprolol (BISOPROLOL "ACTAVIS") 5 mg tablet	2,5 mg, Oral anvendelse, Morgen
Start: 01-10-2024 Rapport Med.notat: Opret medicin til effektivering ved besøg	
ATC: C07AB07	
Medicininstruks: 0,5 tabletter Morgen	
Best./ord.-afsnit: HGH SA53S1, HJERTEMEDICINSK AMB. SA53S1	
Godkendt af: Morten Schou, Kardiolog	
Genudleveringer: 0 best./ord.	
Dosishistorik	
furosemid (FURIX) 40 mg tablet	40 mg, Oral anvendelse, efter behov højst 1 gang dagligt
glyceryltrinitrat (NITROGLYCERIN "DAK") 0.5 mg resoribletter, sublinguale	Sublingual anvendelse
paracetamol 500 mg tablet	1.000 mg, Oral anvendelse, efter behov højst 4 gange dagligt.
ramipril 1,25 mg tablet	1,25 mg, Oral anvendelse, Morgen og aften
rosuvastatin (ROSUVASTATIN "ACCORD") 20 mg tablet	20 mg, Oral anvendelse, Morgen
ticagrelor (BRILIQUE) 90 mg filmovertukne tabletter	90 mg, Oral anvendelse, Morgen og aften

FMK

dapa

PRINT BES

9

SIGNÉR TILFØJELSE

Dette besøg

Henvisning

Resultatsignering

Aktuelt pr.: mandag d. 7. oktober 2024 22:40. Klik for at opdatere.

AMB resultater seneste 7 døgner - skal ikke signeres

** Ingen resultater fundet for de seneste 168 timer. **

ben.niveau: Ej udfyldt

Patient-FYI: Ingen

Smittorisiko: Ej udfyldt

Isolation: Ej udfyldt

MiBa

CAVE: Ingen kendt CAVE

Medicinoversigt

Blodfortyndende behandling

FMK synkr.: Ja

PAL: Emil Wolsk

Væskerestriktion: Ingen

9:00 KONTROL

Vægt 72 kg

Højde 180 cm

BMI 22,2

BT

Puls

Temp

SIDEN SENESTE BESØG PÅ KARDIOLOGI

Ingen besøg

Lab (7)

IMPLANTATER

Ingen

AKTIONSDIAGNOSE

Venstresidig hjerteinsufficiens (DI501)

Diabetes: Ingen diagnose

Skriv her for at søge

22:48

07-10-2024

Patientens data inkluderes i projektet

Patienten behandles med:

En SGLT2 inhibitor (10 mg Jardiance eller 10 mg Forxiga)

Få mere information omkring projektet via

www.appletreestudy.com

Best./ord.

Undlad at best./ord.

 Dapagliflozin / Empagliflozin tablet 10 mg

Afvisningsårsag _____

Læge ønsker ikke at inkludere

Patient er varigt inhabil

Andet

! **Hvis du har accepteret at inkludere patientens data skal den oprindelig best/ord fjernes nedenfor**

Fjern følgende best./ord.? _____

Fjern

Behold

 **dapagliflozin tablet**
10 mg, Oral anvendelse, Morgen, Første dosis i morgen kl. 08:00, Indtil seponeret

Afvisningsårsag _____

Læge ønsker ikke at inkludere

Patient er varigt inhabil

Andet

agelse - Besøg 07-10-2024

empagliflozin 10 mg filmovertrukne tabletter

Acceptér

Annuller

Ordinationen sendes til FMK.

Referencelink:

pro.medicin

IV-vejledninger

Interaktioner

Knuse/delelisten

Indikationer:

behandling af diabetes type 2

mod kronisk hjertesvigt

ved kronisk nyresvigt

Produkt:

EMPAGLIFLOZIN FILMOVERTRUKNE TABL. 10 MG

Metode til med.instr.:

Angiv dosis og frekvens

Avanceret dosering

Brug fritext

Dosis:

10 mg

10 mg

25 mg

Beregnet dosis:

1 tablet

Adm.vej:

Oral anvendelse

Frekvens:

Morgen

Morgen

Varighed:

Doser

Dage

Doseringsstart:

07-10-2024

Slut:

Behandlingsstart:

07-10-2024

Slut:

Medicininstruks:

1 tablet Morgen

Tilføj yderligere oplysninger til medicininstruks

Privatmarkeret:

Klasse:

Ingen recept

Send recept

Ingen recept

Hospitalsudlevering

Dosisdispenseres:

Mængde:

Pakke:

30 stk

90 stk

Antal pakker:

1

2

3

Dispensering per udlevering:

Genudlevering:

0

0

1

2

3

11

Genudleveringsinterval:

dage

Næste påkrævede

Acceptér

Annuller

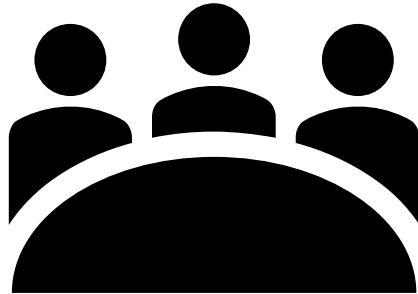
Vælg et apotek

Informeret samtykke og E-boks

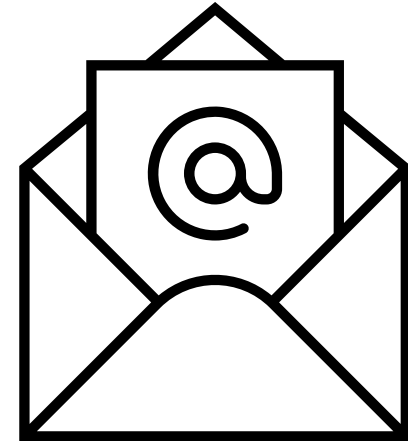


Simplificeret samtykke

Mulighed for at
trække samtykke
tilbage



→ 1 måned efter inklusion



Skriftlig materiale kan downloades fra hjemmeside og lægges i ambulatorier, på sengeafsnit og i akutmodtagelser

LMS / VEK har godkendt studiet som et "lavinterventions studie"

Oversat til flere sprog

INFORMATION OM IGANGVÆRENDE UNDERSØGELSE AF LÆGEMIDLER

Engelsk titel: A Pragmatic Trial Comparing Empagliflozin and Dapagliflozin Through Cluster Randomization Embedded in the Electronic Health Record (APPLE TREE)

Undersøgelsens baggrund og formål

Region Hovedstaden og Region Sjælland gennemfører i øjeblikket en undersøgelse med lægemiddeltypen SGLT2-inhibitor, der blandt andet bruges mod sukkersyge, hjertesvigt og kronisk nyresygdom. Du får dette informationsmateriale, fordi din læge har vurderet at du skal have denne type lægemiddel.

Formålet med undersøgelsen er at studere effekten og sikkerheden af de to forskellige SGLT2-inhibitorer (empagliflozin og dapagliflozin). Behandlingerne betragtes i dag som lige effektive til at forebygge bl.a. død, hjertesvigt, nyresvigt, og forhøjet blodsukker og lige sikre i forhold til risiko for bivirkninger. Der er imidlertid ikke lavet undersøgelser der sammenligner lægemidlerne direkte over for hinanden, og derfor er formålet at undersøge om lægemidlerne i virkeligheden er lige effektive og sikre.

Hvordan udføres undersøgelsen?

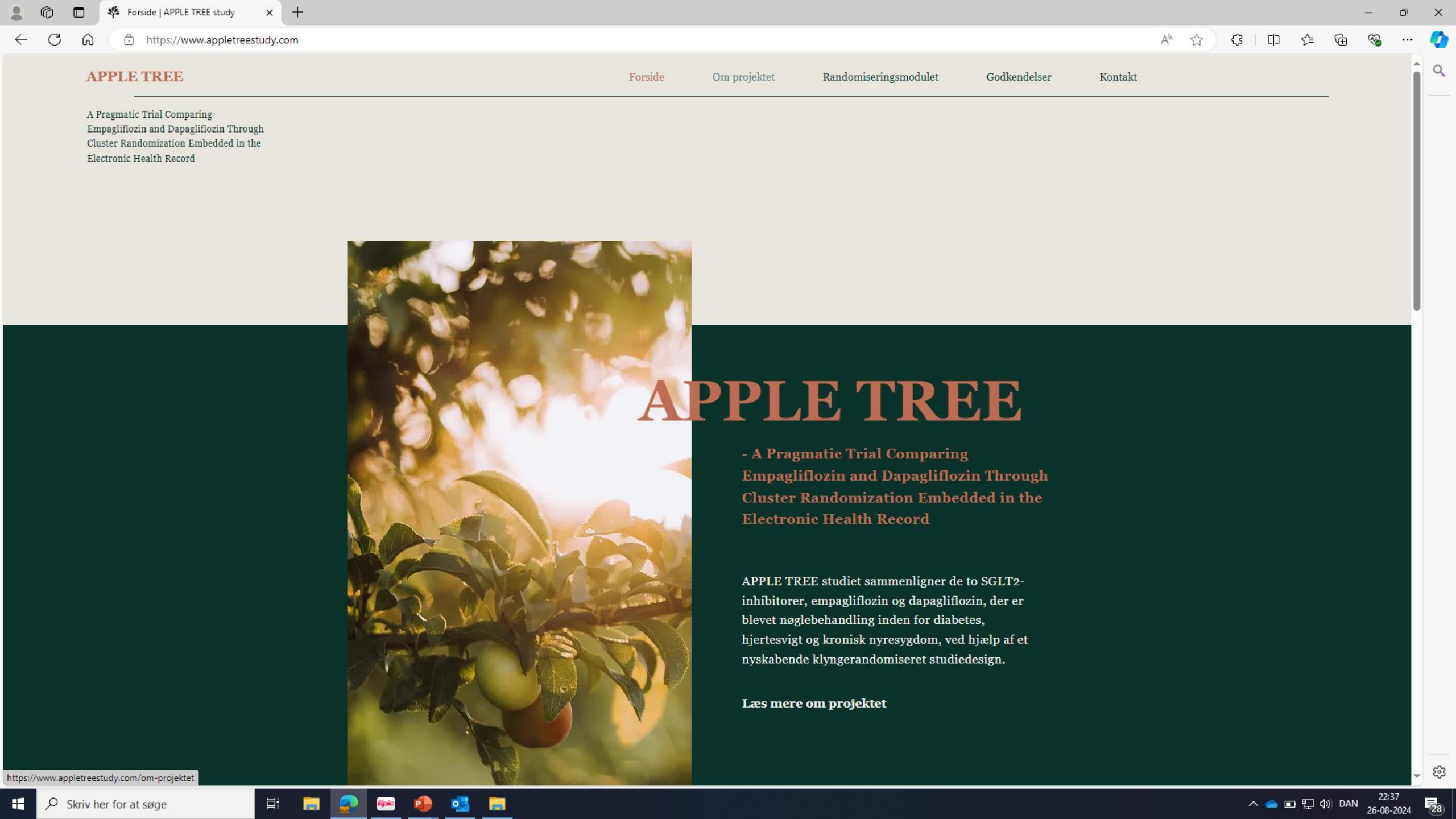
Gennem et modul i Sundhedsplatformen, udvælges tilfældigt hvilket af de to lægemidler (empagliflozin eller dapagliflozin), som du skal have. Rent praktisk betyder det, at når lægen har vurderet, at du skal have denne type medicin, så går lægen ind på Sundhedsplatformen og udskriver det til dig. Her vil Sundhedsplatformen automatisk trække lod om hvilket af de to forskellige lægemidler, der skal gives. Det vil sige, at der er mulighed for, at du vil modtage den behandling, som lægen alligevel ville have udskrevet til dig, hvis der ikke var blevet trukket lod.

Er der en risiko for mig?

Lægemidlerne bliver i dag brugt, som om de er ens, hvilket betyder at valget af lægemiddel ofte udelukkende er baseret på pris, eller på lægens præference. I undersøgelsen vil det være et computersystem, der bestemmer hvilket lægemiddel, som du får, fremfor at du blot får det billigste produkt eller det lægen normalvis udskriver. Der er i øjeblikket ikke nogen betydelig prisforskel mellem lægemidlerne, og priserne forventes ikke at ændre sig væsentligt for producenterne, da patenter udløber efter studiets afslutning i 2028. I tilfælde af fremtidige prisændringer på empagliflozin og dapagliflozin, der fører til en prisforskel på ≥ 1000 DKK om året i forhold til det nuværende niveau, vil du blive informeret om dette via E-boks. De hyppigste bivirkninger for begge lægemidler er blærebetændelse, svampeinfektion i underlivet, lavt blodsukker og

Hjemmeside:

www.appletreestudy.com



A Pragmatic Trial Comparing
Empagliflozin and Dapagliflozin Through
Cluster Randomization Embedded in the
Electronic Health Record



APPLE TREE

- A Pragmatic Trial Comparing
Empagliflozin and Dapagliflozin Through
Cluster Randomization Embedded in the
Electronic Health Record

APPLE TREE studiet sammenligner de to SGLT2-inhibitorer, empagliflozin og dapagliflozin, der er blevet nøglebehandling inden for diabetes, hjertesvigt og kronisk nyresygdom, ved hjælp af et nyskabende klyngerandomiseret studiedesign.

Læs mere om projektet

Proces herfra

- Når afdeling er undervist, da kan "site" blive aktiveret førstkommende tirsdag kl 12.00
- Løbende rapporter af inklusionsstatistik (diskuteres på møder)

Standard Operating Procedure (SOP) for inklusion i APPLE TREE

Formålet med denne SOP er at beskrive proceduren for inklusion af patienter på lokale sites i APPLE TREE-projektet.

Ved opstart af inklusion på lokalt site

Lokal investigator er ansvarlig for at sikre følgende

1. Test af inklusionsmodulet

Lokal investigator bør teste, om inklusionsmodulet fungerer på alle aktiverede afsnit. Dette skal gøres dagen efter aktivering af sitet. Kan gøres sammen med underviser fra Herlev-Gentofte Hospital samme dag

Vigtigt at der arbejdes i medicin modul SP i ambulatoriet, så patienter inkluderes – kolleger bør vide dette.

2. Tilgængelighed af patientinformationsark

Lokal investigator bør facilitere, at der er printede patientinformationsark tilgængelige på alle aktiverede afsnit. Der kan evt. henvises til hjemmesiden <https://www.appletreestudy.com/>, hvor de kan printes fra direkte.

Mundtlig information til patienter som inkluderes i APPLE TREE

Drejebog til mundtlig information til patienter ved inklusion

- Du skal have en SGLT2-inhibitor for at behandle dit [hjertesvigt/sukkersyge/nyresygdom]
- Der findes to forskellige slags, som vi betragter som lige sikre og effektive. Det er dog aldrig blevet undersøgt om den ene er bedre end den anden
- Derfor kører vi lige nu et projekt, hvor computersystemet trækker lod mellem dem. Computeren har valgt at du skal have [Jardiance/Forxiga]
- Du kan læse om projektet her [udleverer skriftlig patientinformation, hvor det også fremgår hvordan man trækker samtykke – alternativt kan man give link til hjemmesiden, hvor det også ligger]
- Om en måned/tid modtager du et brev i E-boks om din deltagelse i projektet
- Skulle mundtlig information glippe til patient, da vil vedkommende modtage E-boks som sikkerhed.



novo nordisk
fonden

Sponsorer