Salford Lung Study

Lill Lena Nyberg
Vitenskapelig rådgiver, GSK

Zinc-nr: NOR/FFT/0003/17 Mars'17

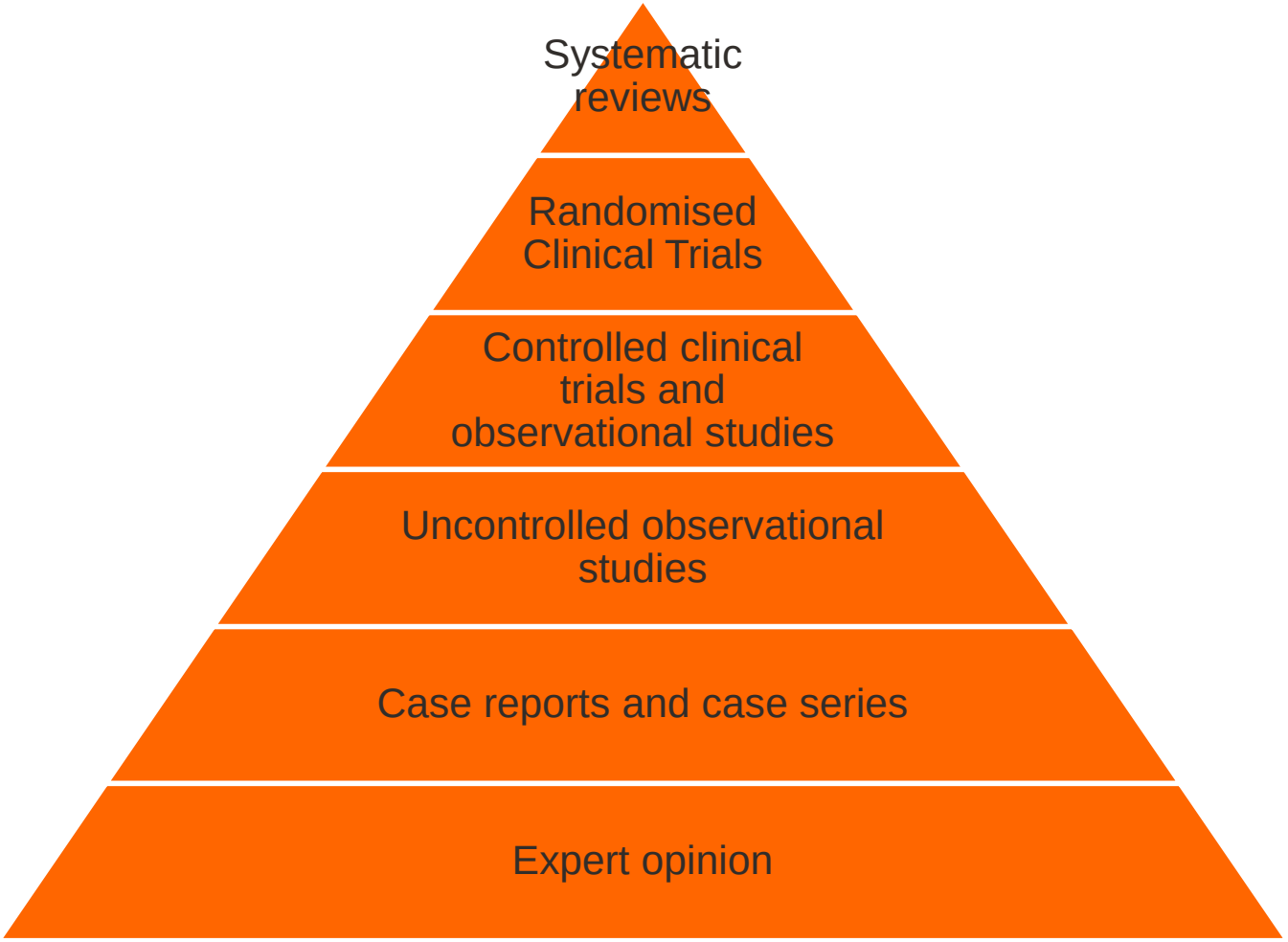
Agenda

- **Salford Lung Study:**
  - **Bakgrunn**
  - **Studiedesign**
  - **Utfordringer**
  - **Resultater**
  - **Veien videre**

Bakgrunn

Evidenshierarki

Randomiserte, kontrollerte studier (RCTs)

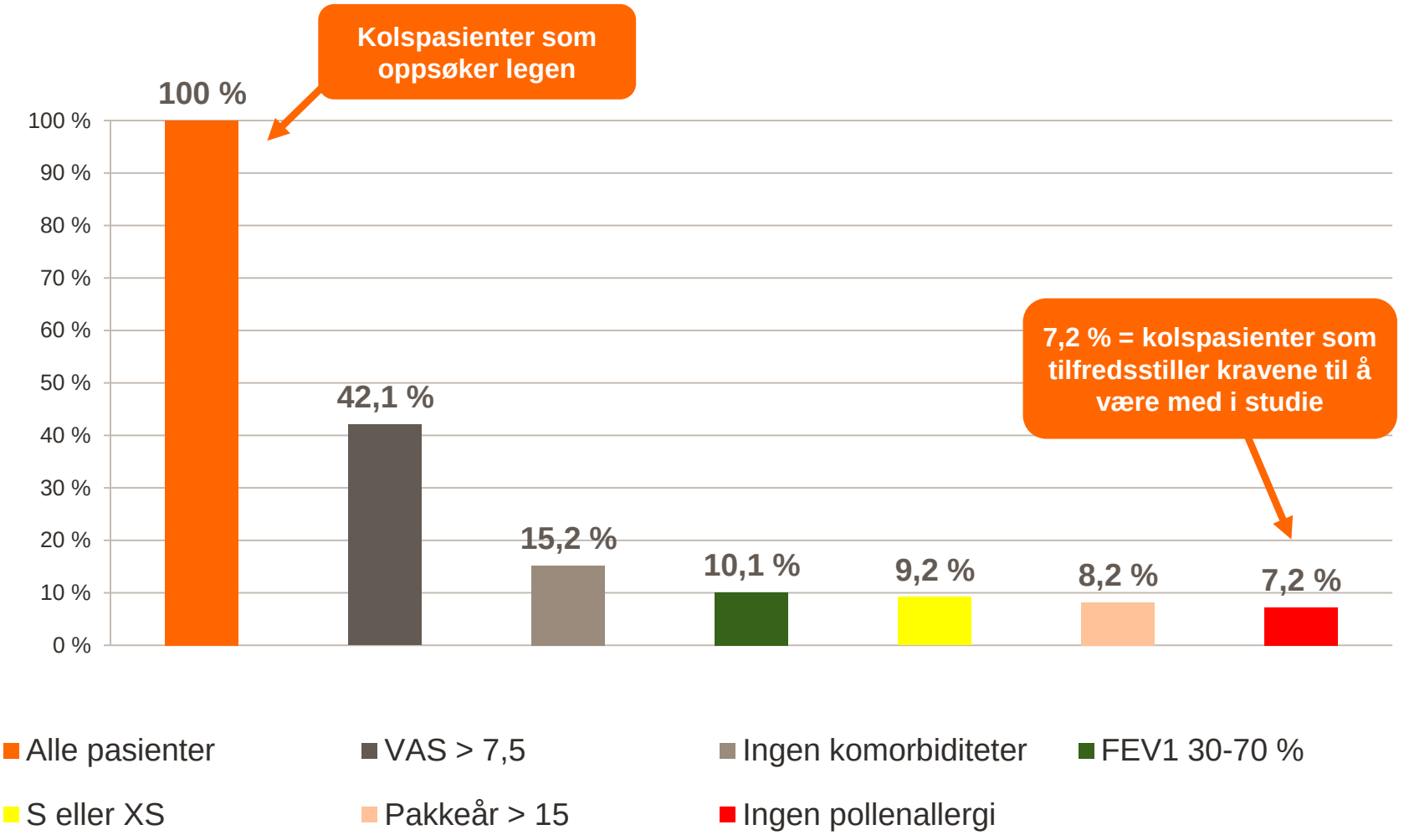


ABPI. The Vision for Real World Data – Harnessing the Opportunities in the UK. September 2011. Available from: http://www.abpi.org.uk/our-work/library/industry/Documents/Vision-for-Real-World-Data.pdf [Accessed January 2017].

.

Behov for mer representative studier

Generaliserbarheten til tradisjonelle RCTs – kols

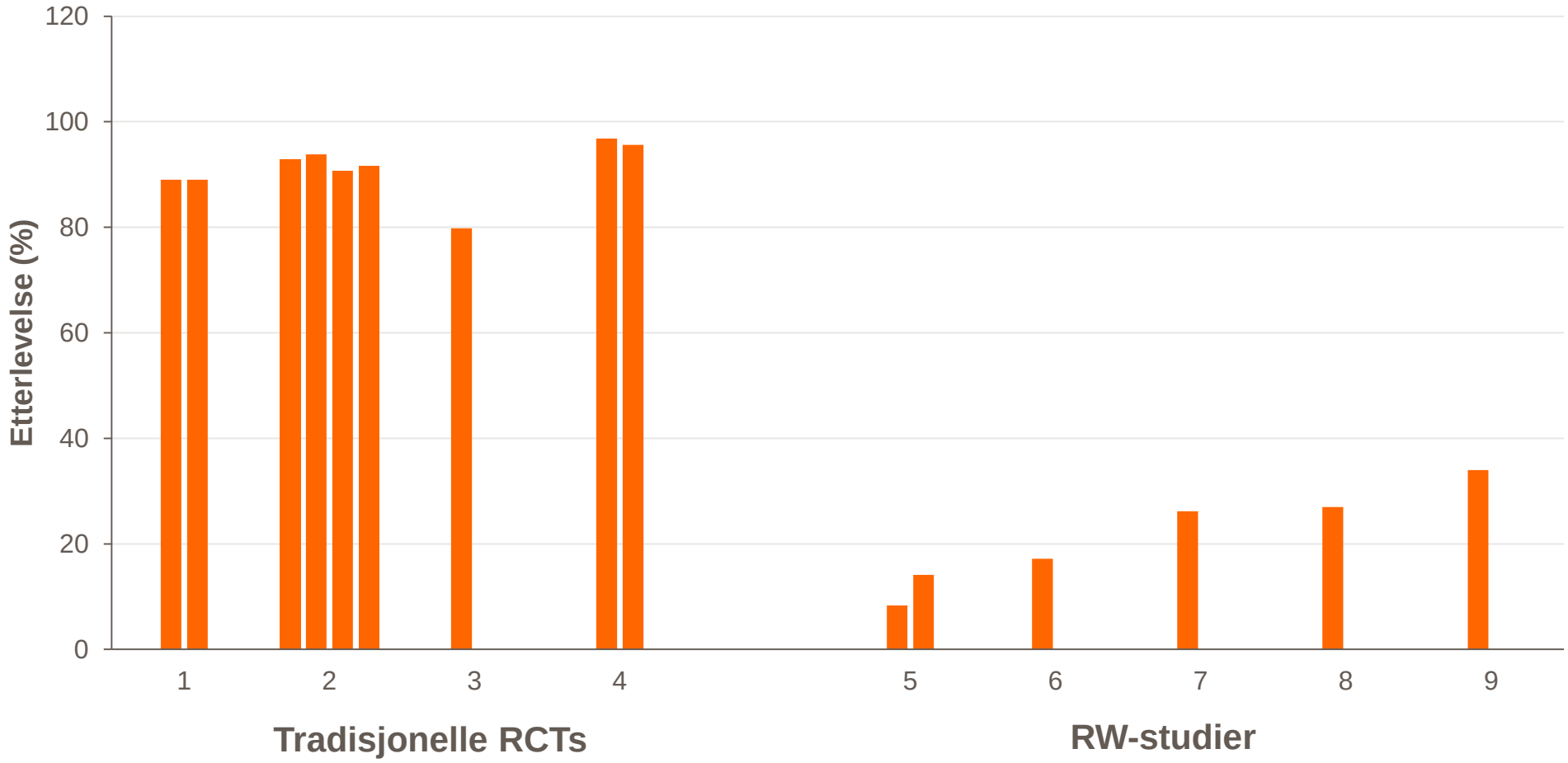


RCT randomised controlled trial

Adapted from: Herland K, *et al. Resp Med*. 2005;**99**:11–9.

Store forskjeller i etterlevelse mellom tradisjonelle RCTs og RWE

Inhalasjonsmedisin



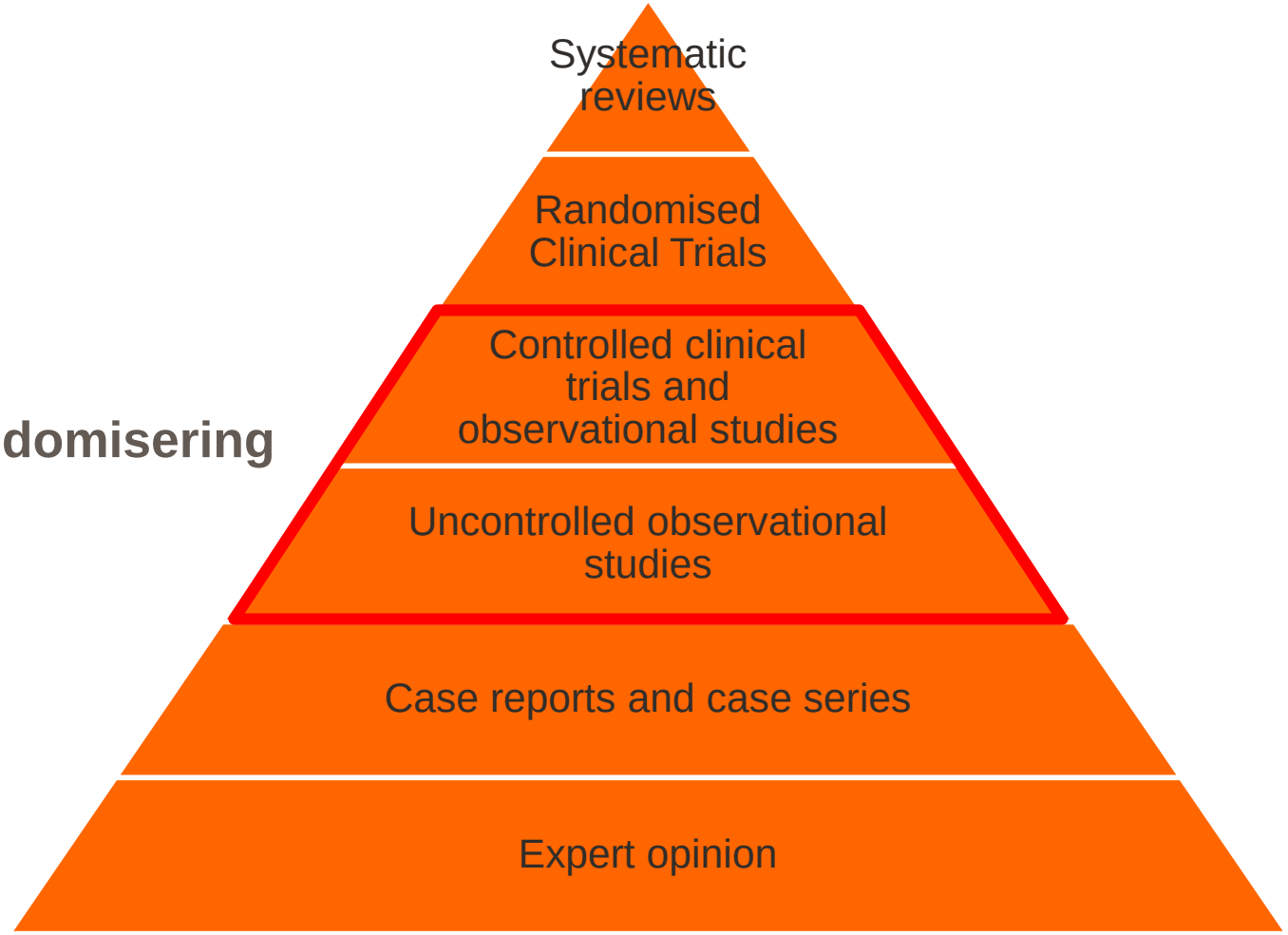
N.B. Multiple bars for a single study represent data from different arms or treatment periods.
RCT randomised controlled trial. **RWE** real world evidence

1. Bateman ED, *et al. Am J Respir Crit Care Med*. 2004;**170**:836–44; 2. Busse WW, *et al. J Allergy Clin Immunol.* 2008;**121**:1407–14; 3. Vestbo J, *et al. Thorax*. 2009;**64**:939–43; 4. Papi A, *et al. Eur Respir J.* 2007;**29**:682–9; 5. Breekveldt-Postma NS, *et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;**17**:411–22; 6. Janson C, *et al. Eur Respir J.* 2005;**26**:1047–55; 7. Adams RJ, *et al. J Allergy Clin Immunol.* 2002;**110**:58–64; 8. Stallberg B, *et al. Respir Med*. 2003;**97**:835–43; 9. de Marco R, *et al. Int Arch Allergy Immunol.* 2005;**138**:225–34.

Evidenshierarki

Observasjonsstudier

Ingen randomisering



ABPI. The Vision for Real World Data – Harnessing the Opportunities in the UK. September 2011. Available from: http://www.abpi.org.uk/our-work/library/industry/Documents/Vision-for-Real-World-Data.pdf [Accessed January 2017].

.

Salford Lung Study - hensikten med studiedesignet?[1,2]

- **Å bevare det vitenskapelige, robuste og rigide designet som assosieres med tradisjonelle RCTs**
  - Intervensjonsstudie, randomisert, kontrollarm

- **Og samtidig holde designet så tett opptil vanlig klinisk praksis som mulig**
  - Få med variasjonen i pasientpopulasjonen
  - Holde pasientopplevelsen så normal som mulig

1. New JP, et al. Thorax 2014;69:1152–4; 2. Bakerly N et al. Respir Res 2015;16:101

Hva er Salford Lung Study?

- En prospektiv, **randomisert, kontrollert**, kols-studie utført i **vanlig klinisk praksis**
- Undersøkte effekt og sikkerhet av **flutikasonfuroat/vilanterol** (FF/VI) 92/22 µg, sammenlignet med '**vanlig behandling**'
- Initiert **før** FF/VI fikk godkjent **markedsføringstillatelse**
- Pasientene inkludert mellom mars 2012 – oktober 2014
- Studien publisert i **The New England Journal of Medicines** i september 2016

1. Vestbo, J et al. NEJM 2016 (doi: 10.1056/NEJMoa1608033) 2. Relvar Ellipta preparatomtale

Salford Lung Study

Tradisjonelle RCTs vs Salford Lung Study

Tradisjonelle RCT[1,2]

Måler et legemiddels effekt under **kontrollerte forhold**

Selektiv

En pasient-populasjon som har en sannsynlighet for å responderer på behandlingen

Salford Lung Study[3,4]

Måler et legemiddels effekt under tilnærmet **normale forhold**[1-3]

Ikke-selektiv

En bred og inkluderende pasientpopulasjon med varierende livsstil og komorbidi-teter

RCT, randomised controlled trial

1. Godwin M et al. BMC Medical Research Methodology 2003, 3:28. 2. Singal AG et al. Clin Transl Gastroenterol 2014; 5 :e45. 3. New JP et al. Thorax 2014;69:1152–4. 4. Vestbo, J et al. NEJM 2016 (doi: 10.1056/NEJMoa1608033)

Salford Lung Study

Studiehypotesen

Egenskaper ved FF/VI gitt i inhalatoren Ellipta :[1-7]

24-timers effekt

Enkel inhalator

Dosering én gang daglig

Foretrekkes av pasientene

Hypotesen er at disse egenskapene kommer tydeligere fram i en "open-label" RCT utført i vanlig klinisk praksis

RCT, randomised controlled trial

1. Relvar Ellipta preparatomtale, avsnitt 4.2 (24.06.2016). 2. Boscia J et al. Clin Ther. 34:1655-66. 3. Dransfield MT et al. Lancet Resp Med 2013; 1: 210-23; (4) Agusti A et al. Eur Resp J 2014; 43:763-72; (5) Svedsater H et al. BMC Pulm Med. 2013;13:72. 6. Svedsater H et al. Prim Care Resp Med 2014; 24:14019. 7. Komase Y et al. Int J COPD 2014, 9:1365-75 .

Unikt samarbeid

Felles rådgivningsmøte april 2011

MHRA

+

NICE

MHRA, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency;
NICE, National Institute for Health and Care Excellence.

1. New JP, et al. Thorax 2014;69:1152–4; 2. Bakerly et al. Respiratory Research 2015; 16: 101; 3. Limb M. BMJ 2015;351:h6343

Salford Lung Study

Studiedesign

Salford Lung Study

Studiedesign

2802 pasienter

Vestbo, J et al. NEJM 2016 (doi: 10.1056/NEJMoa1608033)

Salford Lung Study

Inklusjons- og eksklusjonskriterier[1,2]

Inklusjonskriterier

- ≥40 år
- Dokumentert kolsdiagnose av lege
- Stå på vedlikeholdsbehandling (ICS og/eller LABA og/eller LAMA)
- ≥1 eksaserbasjon i løpet av de 3 siste årene
- Skriftlig samtykke

Eksklusjonskriterier

- Eksaserbasjon i løpet av de 2 siste ukene
- Kronisk bruk av orale kortikosteroider
- Ikke forventet å overleve de neste 12 månedene

ICS, inhalasjonskortikosteroid; LABA, langtidsvirkende beta2-agonist; LAMA, langtidsvirkende muskarinantagonist

1. Bakerly N et al. Respir Res 2015;16:101. 2. Vestbo, J et al. NEJM 2016 (doi: 10.1056/NEJMoa1608033)

Salford Lung Study

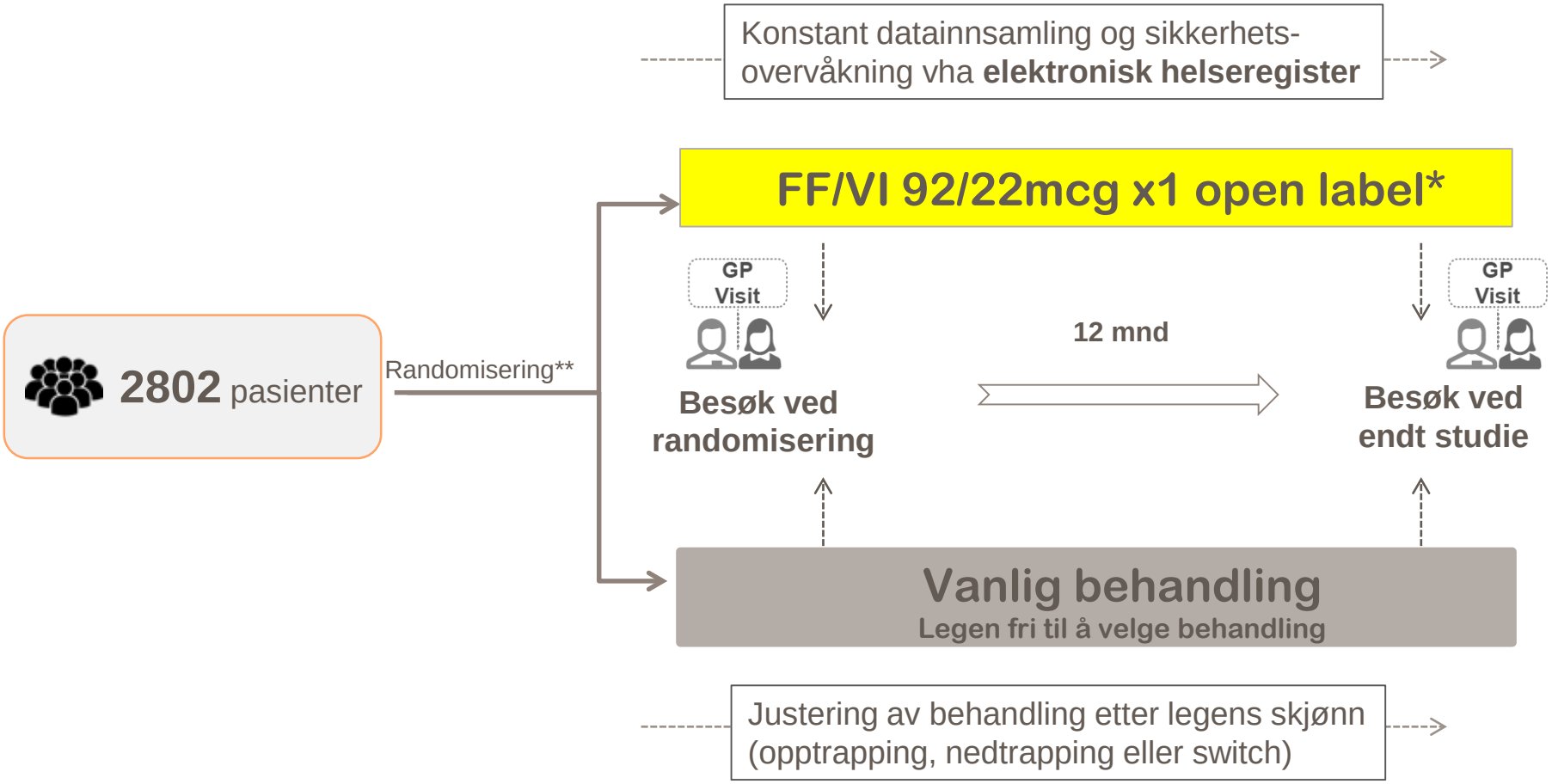
Pasientkarakteristikker

	Entire study population	
	Usual care (N=1,403)	FF/VI (N=1,396)
Age (year)	67±10	67±10
Female Sex	671 (48%)	698 (50%)
BMI (kg/m^2)	28±6	28±7
Current Smokers	666 (47%)	623 (45%)
Post-bronchodilator FEV$_1$ (L)	1.62±0.65	1.62±0.64
CAT score		
<10, n (%)	135 (10%)	151 (11%)
≥10, n (%)	1267 (90%)	1243 (89%)
Mean number of exacerbations during the 12 months prior to randomisation	2.04±2.08	1.98±1.90
Co-morbidities		
Any	1076 (77%)	1069 (77%)
Cardiac	367 (26%)	353 (25%)
Vascular	675 (48%)	688 (49%)
Asthma	293 (21%)	316 (23%)
Diabetes	208 (15%)	230 (16%)

Vestbo, J et al. NEJM 2016 (doi: 10.1056/NEJMoa1608033)

Salford Lung Study

Studiedesign

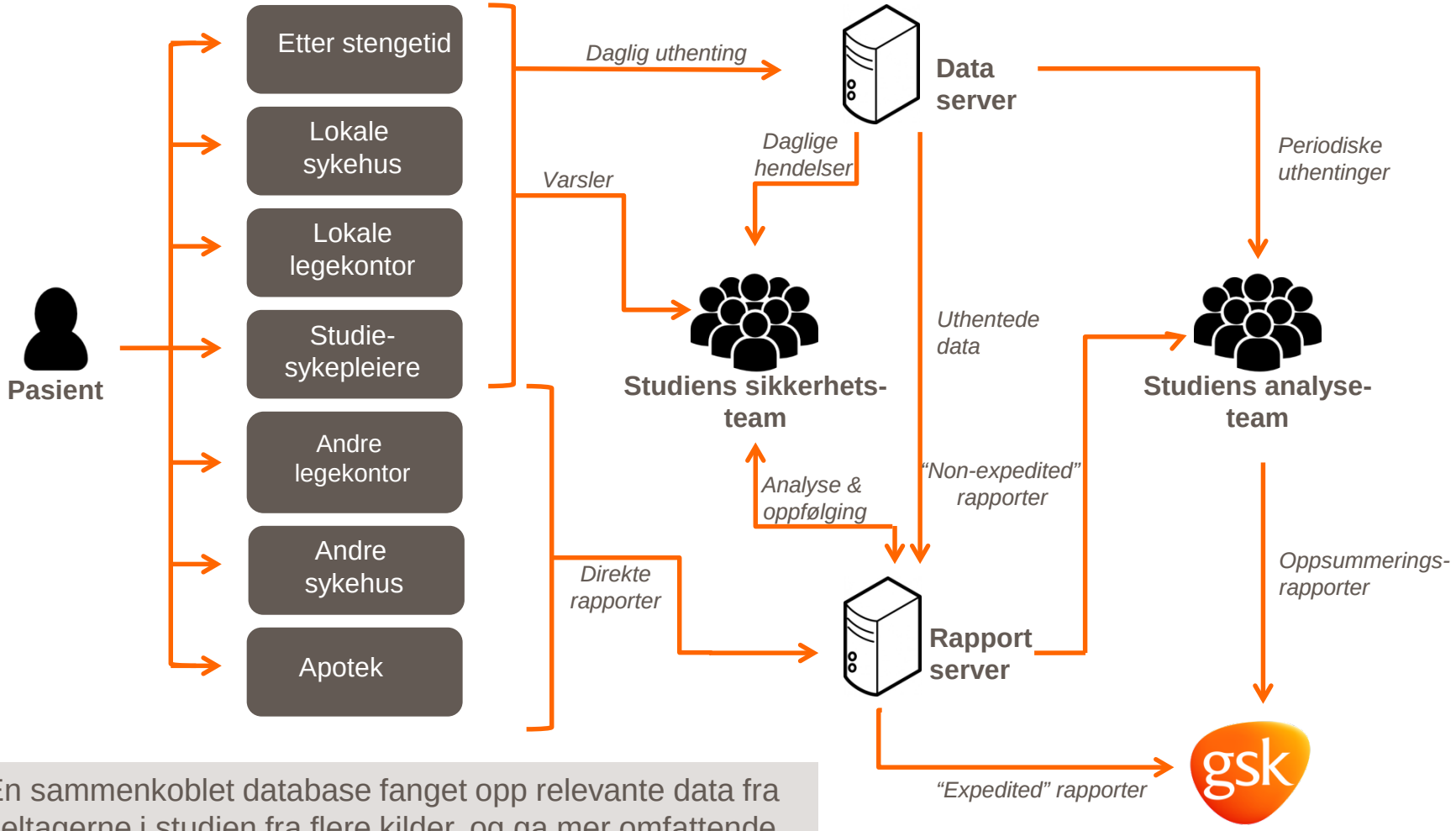


* Pasienter kunne fortsette på LAMA i tillegg til Relvar Ellipta hvis de sto på trippelbehandling ved randomisering
** Stratifisert etter nylig eksaserbasjonsstatus og vedlikeholdsbehandling ved baseline

Vestbo, J et al. NEJM 2016 (doi: 10.1056/NEJMoa1608033)

Salford Lung Study

Elektronisk overvåkning ved bruk av unikt elektronisk helseregister



En sammenkoblet database fanget opp relevante data fra deltagerne i studien fra flere kilder, og ga mer omfattende sikkerhetsinformasjon enn i tradisjonelle RCT

[1]New JP, et al. *Thorax* 2014;69:1152–4; [2]Bakerly N et al. *Respir Res* 2015;16:101

Salford Lung Study

Endepunkt[1,2]

Primært endepunkt

– Gjennomsnittlig årlig frekvens av moderate/alvorlige eksaserbasjoner *

Sekundære endepunkt

– Bruk av helsetjenester (1° og 2°)
– Tid til første moderate/alvorlige eksaserbasjon
– Tid til seponering av initiell behandling, tid til tillegg av ytterligere behandling
– Gjennomsnittlig årlig frekvens av alvorlige eksaserbasjoner

* definert ved bruk av orale kortikosteroider og/eller antibiotika ± sykehusinnleggelse

Andre endepunkt

– Helsestatus: CAT, EQ-5D
– Adherence (MARS-A)
– Bruk av anfallsmedisin
– Post-bronkodilator FEV1

Sikkerhet

– Pneumonier som krevde sykehus-innleggelse og andre alvorlige AE

CAT, COPD Assessment Test , MARS-A, Medication Adherence Reporting Scale for Asthma

1. Bakerly N et al. Respir Res 2015;16:101. 2. Vestbo, J et al. NEJM 2016 (doi: 10.1056/NEJMoa1608033)

Salford Lung Study

Prosjektets størrelse

Over 80
legekontor

Over 3 000
leger og apotekansatte fikk opplæring i GCP

235 millioner
rader med data

Over 130
apotek

2 802
pasienter inkludert

Over 300
studieansatte

1. New JP, et al. *Thorax* 2014;69:1152–4 2. Limb M. BMJ 2015; 351: h6343

Utfordringer

Utfordringer

Utfordringer	Løsninger
Hvordan finne 2800 kols-pasienter som vil være med i studien?	Identifisere aktuelle legekontor
Hvordan identifisere og oppmuntre allmennleger til å delta?	• Grasrot-tilnærming • Sørge for godt oppsett, opplæring og kontinuerlig støtte til legekontorene • Stort team med sykepleiere og CRA'er med god ekspertise
Hvordan rekruttere pasienter til studien?	• Skriftlig invitasjon til alle aktuelle pasienter direkte fra egen lege • Lokal annonsering • Detaljert forklaring av studien for å sikre informert samtykke

Utfordringer

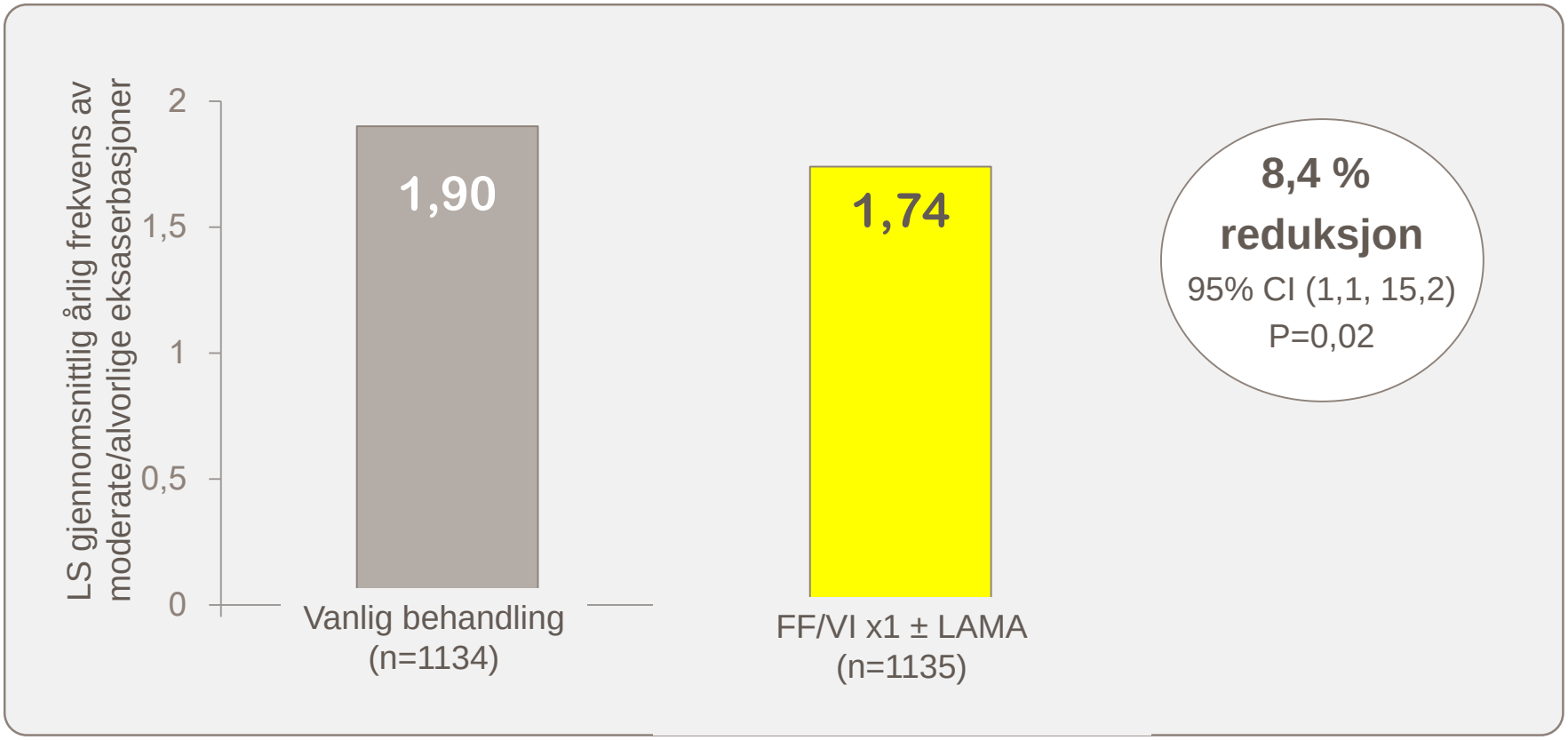
Utfordringer	Løsninger
Hvordan sikre at vi ikke interfererer med ”vanlig behandling”?	• Grundig opplæring av studieansatte og legekontorene som var med i studien • Legemidlene brukt i studien ble forskrevet som normalt av legen og hentet ut på lokalt apotek
Hvordan sikre robust sikkerhetsovervåkning, uten rutinekontroller	• Integrert elektronisk helseregister, hvor data var tilgjengelig i sann tid, sikret at sikkerhetsteamet visste hvor og når pasientene oppsøkte helsetjenester • Et dedikert sikkerhetsteam
Hvordan sikre robust innhenting av effektdata?	• Direkte uthenting av studie-endepunkt fra det elektroniske helseregisteret • Gode og kontrollerbare IT-systemer og -støtte.

Resultater – effekt og sikkerhet

Salford Lung Study

Effekt på moderate/alvorlige eksaserbasjoner vs. vanlig behandling

FF/VI ga en signifikant større reduksjon i moderate/alvorlige eksaserbasjoner sammenlignet med vanlig behandling



Analysen basert på ITT pasienter med ≥ 1 eksaserbasjon året før randomisering.

Vestbo, J et al. NEJM 2016 (doi: 10.1056/NEJMoa1608033)

Salford Lung Study

Forekomst av alvorlige pneumonier

Ingen forskjell mellom FF/VI og vanlig behandling i forekomst av alvorlige pneumonier

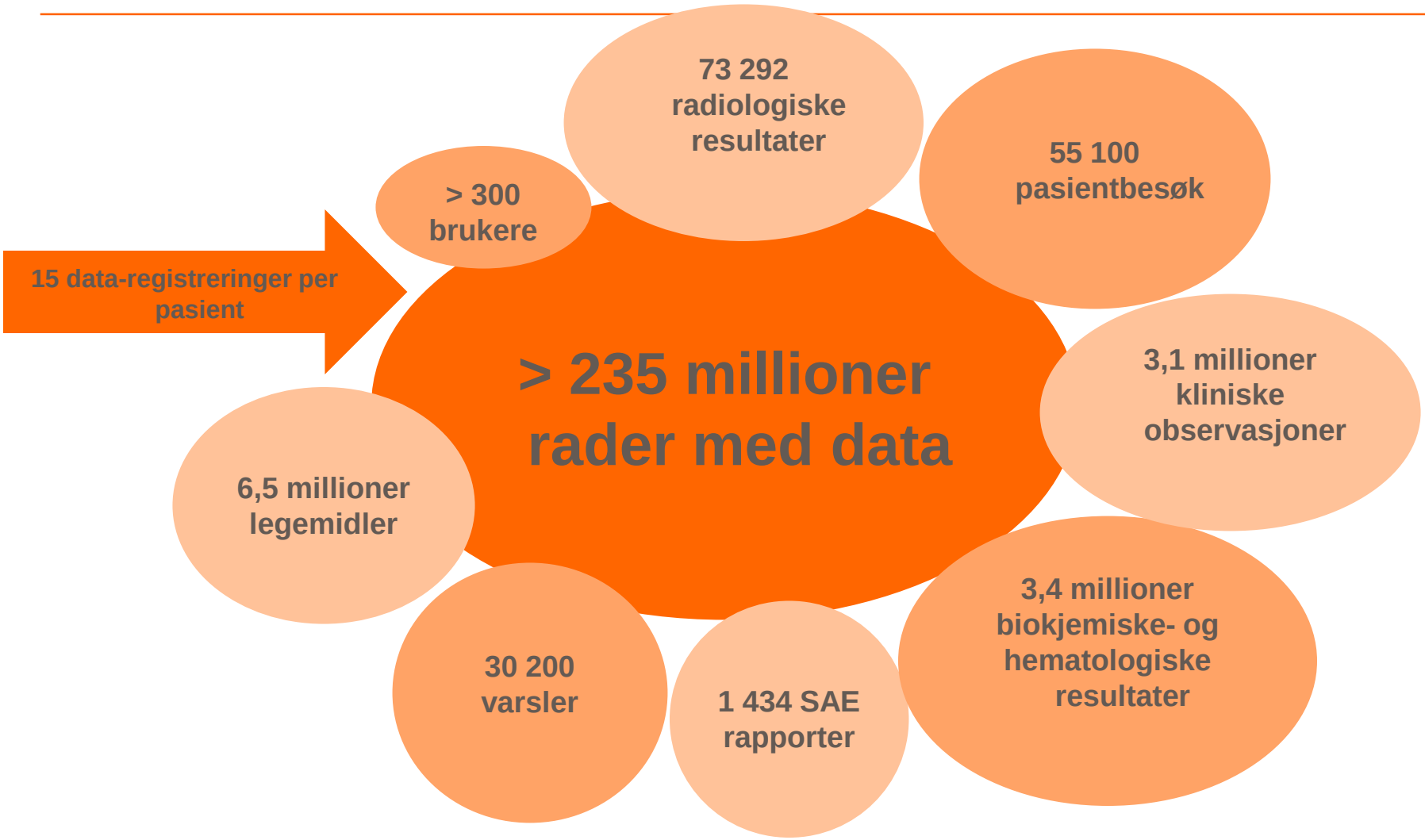
	Vanlig behandling (N=1403)	FF/VI (N=1396)
Antall (%) pasienter med minst en SAE med pneumoni	**83 (6%)**	**94 (7%)**
Sammenligning av FF/VI vs. vanlig behandling		
Insidens-ratio		**1.1**
95% CI		**(0.9, 1.5)**

Non-inferiority-margin for ratio mellom andelen alvorlige pneumonier i Relvar-gruppen versus vanlig behandling er satt til 2. Non-inferiority er vist dersom den øvre grensen av det tosidige 95% konfidensintervallet for insidens-ratio mellom Relvar Ellipta og vanlig behandling er mindre enn 2.

Vestbo, J et al. NEJM 2016 (doi: 10.1056/NEJMoa1608033)

Veien videre

Store mengder data fra Salford Lung Study



Veien videre

- > 235 millioner rader med data som skal analyseres
- SLS Astma i Q3 2017

Spørsmål?

Back up

Få pasienter droppet ut av studien

Studie (totalt antall pasienter randomisert)	Drop-out
SLS[1] (n=2802)	7 %
TORCH[2] (n=6184)	34 – 44 %
SUMMIT[3] (n=16590)	23 – 29 %
FLAME[4] (n=3362)	16,6 – 19 %

1. Vestbo, J et al. NEJM 2016 (DOI: 10.1056/NEJMoa1608033) 2. Calverley et al; NEJM; 2007; 356; 775-789. 3. Vestbo et al; Lancet; 2016; 387; 1817-1826. 4. Wedzicha et al; NEJM; 2016; 374; 2222-34.

Identifisering og rapportering av alvorlige bivirkninger

Studie-sykepleier merker studiepasienter i det elektroniske helseregisteret.

Pasienten innlagt på sykehus

Automatisk varsel sent til sikkerhets-teamet

Sikkerhets-teamet gjennomgår dataene → **Sikkerhets-teamet** fyller ut SAE-skjema i eCRF → **Hovedutprøver** undersøker/registrerer årsakssammenheng og alvorlighetsgrad (i eCRF), og lukker deretter SAE

SAE innsendt til GSK

Initial un-locked SAE submission to GSK made by Safety Team

Final locked submission to GSK made by PI

Uavhengig monitorering av CRA for å identifisere og løse utfordringer

eCRF, electronic case report form; CRA, clinical research associate

Bakerly N et al. *Respir Res* 2015;16:101

Samtykke

- Samtykkeprosessen støttet av studieansatte
- Samtykkeskjemaer tilgjengelig på flere ulike språk og lydbånd
- Samtykke innhentet av pasientens faste lege i vanlig klinisk praksis
- Noen legekontorer brukte studiesykepleiere for å ta pasientene gjennom samtykkeprosessen
- Samtykkeprosessen diskutert med- og godkjent av lokal etisk komité