

I PRONTUARI OSPEDALIERI COME STRUMENTO DI GOVERNO CLINICO

24 – 25 maggio 2007

Innovazione commerciale vs innovazione terapeutica

Joan-Ramon Laporte

Fundació Institut Català
de Farmacologia



Datti IMS Settembre 2006

- Per marche:
 1. Lipitor®/Tahor® (11.580 M US \$)
 2. Nexium®/Inexium® (esomeprazolo)
 3. Plavix® (clopidogrel)
 4. Seretide® (salmeterol + fluticasona)
 5. Norvasc®/Amlor® (amlodipina)
 6. Enbrel® (etanercept)
 7. Effexor® (venlafaxina)
 8. Ogastro®/Ogast® (lansoprazolo)
 9. Singulair® (montelukast)
- Per gruppi:
 1. Statine (29.840 M US \$)
 2. PPI (22.900 M US \$)

20 primi, Catalogna, Gennaio-Agosto 2006

Principi actiu	Líquid 06	%/total
Atorvastatina	26.110.335	3,18%
Salmeterol y otros	21.090.829	2,57%
Omeprazol	20.441.956	2,49%
Clopidogrel	17.668.591	2,15%
Paroxetina	15.792.410	1,92%
Risperidona	15.636.732	1,90%
Olanzapina	14.908.744	1,81%
Venlafaxina	13.515.596	1,64%
Ácido alendrónico	12.287.399	1,49%
Simvastatina	12.170.709	1,48%
Amlodipino	9.906.370	1,21%
Pravastatina	9.447.625	1,15%
Ácido risedrónico	9.283.439	1,13%
Pantoprazol	8.848.751	1,08%
Sertralina	8.328.762	1,01%
Paracetamol	8.104.179	0,99%
Formoterol y otros	8.004.146	0,97%
Tiotropio, bromuro de,	7.954.159	0,97%
Tamsulosina	7.785.270	0,95%
Gabapentina	7.620.679	0,93%

Cosa valutiamo in un nuovo farmaco?

- Efficacia
 - In confronto con placebo?
 - In condizioni simili a quelle dell'uso abituale?
 - Relativa o assoluta?
- Effetti indesiderati (sicurezza?)
- Comodità d'uso
- Costo, costo-efficacia

Innovazione in terapeutica

Offrire un vantaggio in:

- Efficacia (*efficacy* e *effectiveness*)
- Effetti indesiderati
- Commodity di uso
- Costo

Per la maggior parte dei pazienti o per un sottogruppo definito?

I nuovi farmaci

- Spesso senza prove di superiorità sugli alternativi conosciuti meglio
- Mancano dati sul loro uso in condizioni abituali
- Fortemente promossi
- Possono essere causa di gravi problemi di salute
- Generalmente piu cari

I nuovi farmaci

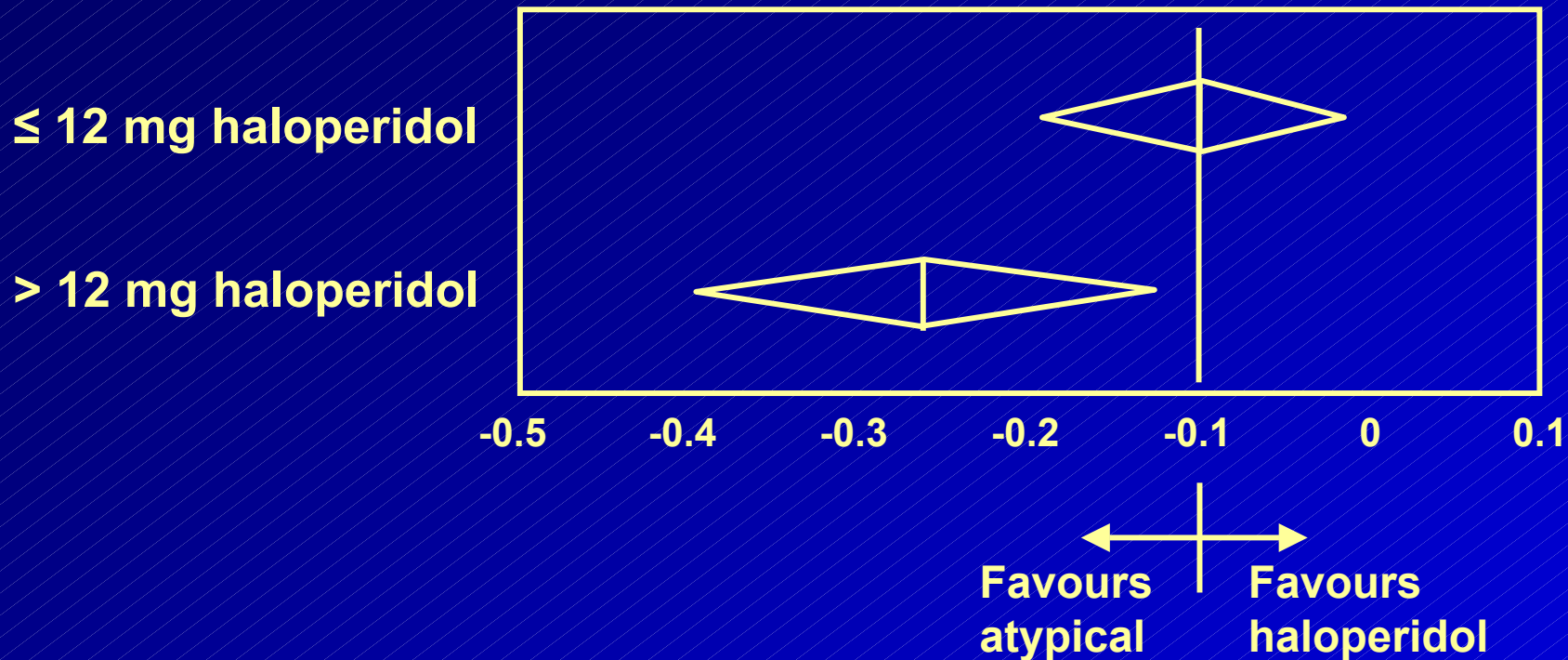
- Spesso senza prove di superiorità sugli alternativi
- Fortemente promossi
- Mancano dati sul loro uso in condizioni abituali
- Possono essere causa di gravi problemi di salute
- Generalmente piu cari

Spesso senza prove di superiorità sugli alternativi

→ Gruppo controllo nei clinical trials (farmaco,
dose, ecc.)

Publication bias

Validità esterna dei RCT: *efficacy vs
effectiveness*



Drop out rates by dose of comparator drug in trials of patients with schizophrenia or related disorders (risk difference and 95 % confidence intervals)

Spesso senza prove di superiorità sugli alternativi

Gruppo controllo nei clinical trials (farmaco,
dose, ecc.)



Publication bias

Validità esterna dei RCT: Efficacia *vs*
effettività (*efficacy vs effectiveness*)

👁️ Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data

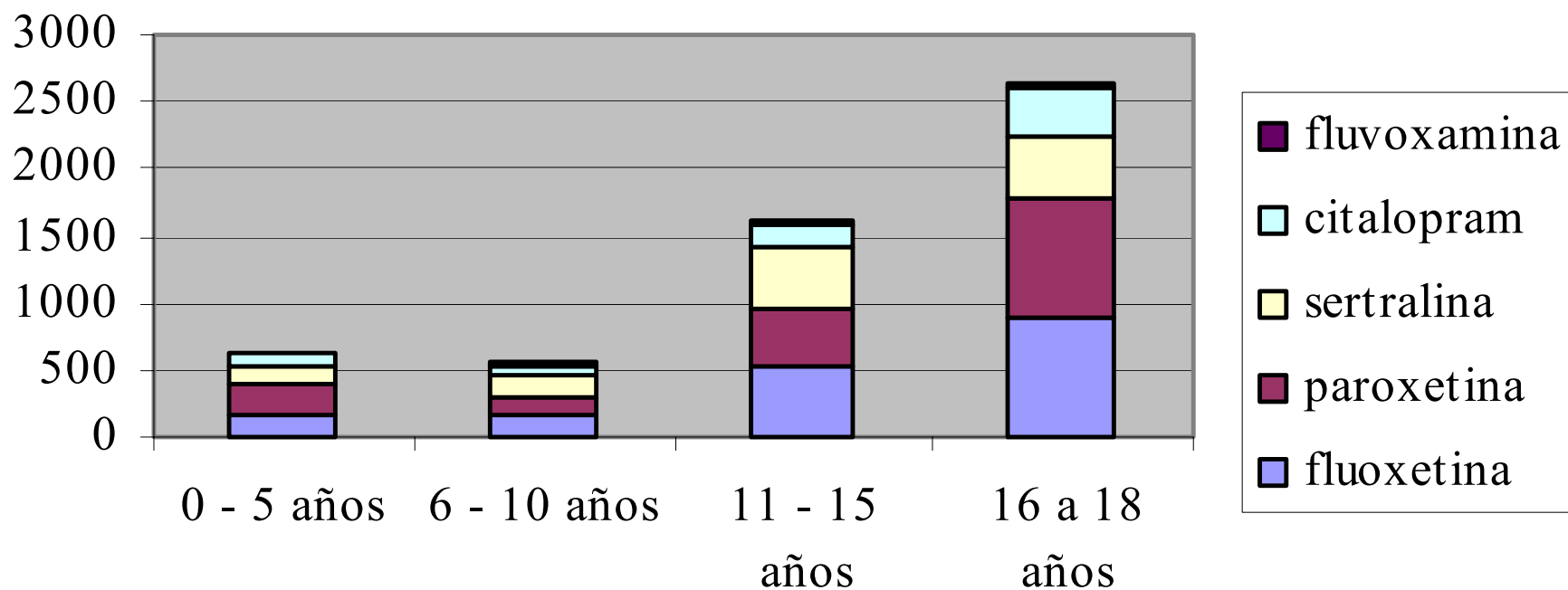
Craig J Whittington, Tim Kendall, Peter Fonagy, David Cottrell, Andrew Cotgrove, Ellen Boddington

- Metanalisi di 12 RCT su ISRS
- 1.628 pazienti
- Comportamento suicida e tentative di suicidio:

Antidepressivo	Placebo
48/923	18/856
5,2%	2,1%

Lancet 2004;363:1341-45

Bambini e adolescenti trattati con SSRI in Catalogna in 2003, numero di prescrizioni



Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults:
meta-analysis of drug company data from placebo controlled,
randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review

David Gunnell, Julia Saperia, Deborah Ashby

BMJ VOLUME 330 19 FEBRUARY 2005 bmj.com

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults:
meta-analysis of drug company data from placebo controlled,
randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review

David Gunnell, Julia Saperia, Deborah Ashby

- Valutare se gli SSRI si associano a un incremento di comportamenti suicidari nell'adulto
- Metanalisi di RCT controllati con placebo
- Includendo gli RCT presentati dalle ditte all'agenzia britannica
- Quasi 40.000 partecipanti, in 477 RCT
- Variabili:
 - suicidio
 - tentativi di suicidio
 - ideazione suicidaria

BMJ 2005;330:385

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults:
meta-analysis of drug company data from placebo controlled,
randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review

David Gunnell, Julia Saperia, Deborah Ashby

- 16 suicidi attuati
- 172 episodi di condotta autolesiva non portata a termine
- 177 episodi di ideazione suicidaria
- Gli SSRI non aumentarono il rischio, ma non si possono escludere importanti differenze (OR=0,85; IC95% 0,20-3,14)
- Debole associazione con condotte suicidarie (OR=1,57; IC95% 0,99-2,55)

BMJ 2005;330:385.



MEDICAL NEWS
& PERSPECTIVES

FDA Panel Seeks to Balance Risks in Warnings for Antidepressants

JAMA, February 14, 2007—Vol 297, No. 6

an expanded analysis, including trials in adults. A total of 372 placebo-controlled antidepressant trials involving a total of nearly 100 000 patients

Both analyses, which examined data from trials of bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, mirtazapine, nefazadone, paroxetine, sertraline, and venlafaxine,

Suicidality- All Antidepressants

Pediatric Studies

Age < 12 y

Age \geq 12 y

Adult Studies

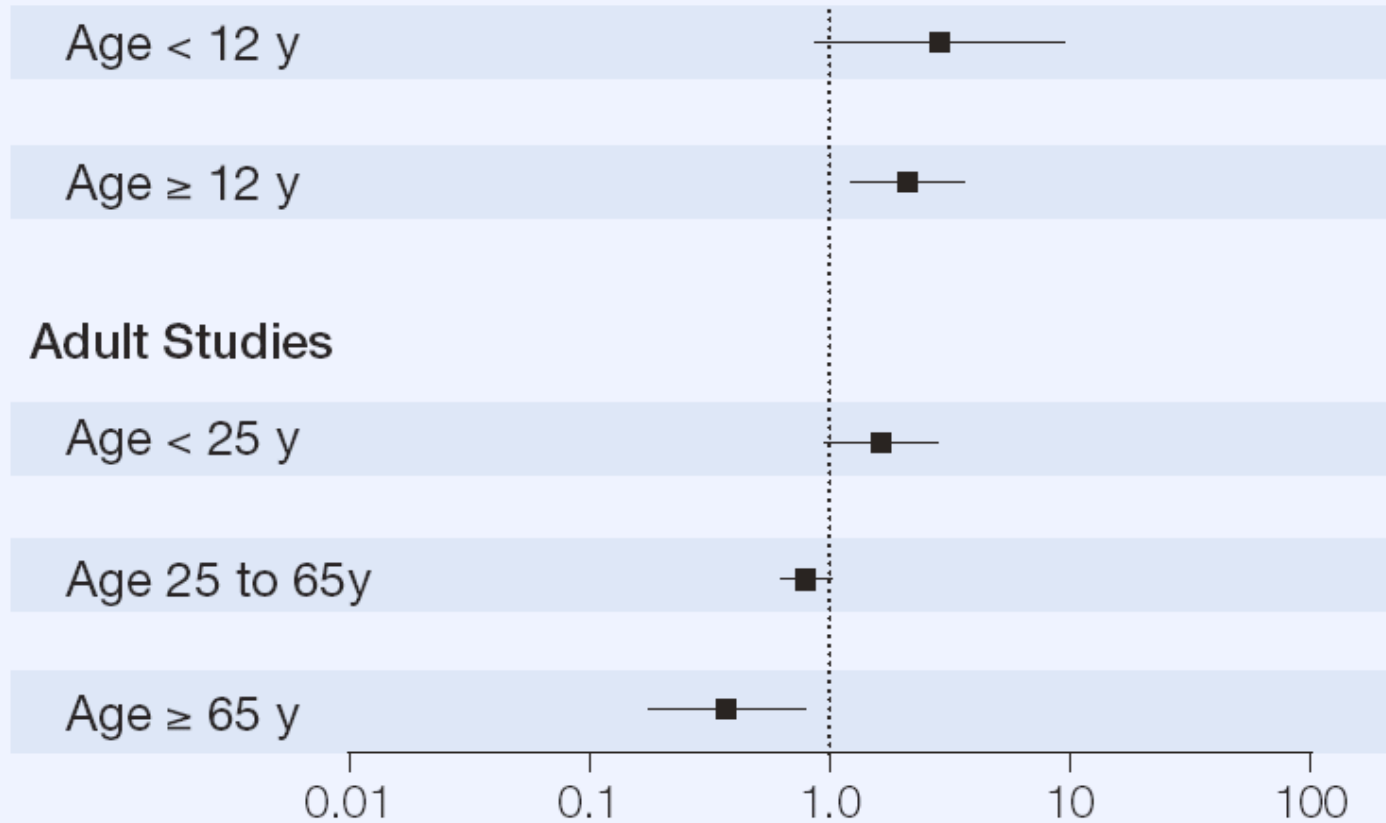
Age < 25 y

Age 25 to 65y

Age \geq 65 y

0.01 0.1 1.0 10 100

Odds Ratio (95% Confidence Interval)



Spesso senza prove di superiorità sugli alternativi

Gruppo controllo nei clinical trials (farmaco,
dose, ecc.)

Publication bias



Validità esterna dei RCT: Efficacia *vs*
effettività (*efficacy vs effectiveness*)

Are Subjects in Pharmacological Treatment Trials of Depression Representative of Patients in Routine Clinical Practice?

Mark Zimmerman, M.D.

Jill I. Mattia, Ph.D.

Michael A. Posternak, M.D.

Objective: The methods used to evaluate the efficacy of antidepressants differ from treatment for depression in routine clinical practice. The rigorous inclusion/exclusion criteria used to select subjects for participation in efficacy studies potentially limit the generalizability of these trials' results. It is unknown how much impact these criteria have on the representativeness of subjects in efficacy trials. This study estimated the proportion of depressed patients treated in routine clinical practice who would meet standard inclusion/exclusion criteria for an efficacy trial.

Method: A total of 803 individuals, aged 16–65 years, who were seen at intake at an outpatient practice underwent a thorough diagnostic evaluation, including the administration of semistructured diagnostic interviews; 346 patients had current major depression. Common inclusion/exclusion criteria used in efficacy studies of antidepressants were applied

to the depressed patients to determine how many would have qualified for an efficacy trial.

Results: Approximately one-sixth of the 346 depressed patients would have been excluded from an efficacy trial because they had a bipolar or psychotic subtype of depression. The presence of a comorbid anxiety or substance use disorder, insufficient severity of depressive symptoms, or current suicidal ideation would have excluded 86.0% (N=252) of the remaining 293 outpatients with nonpsychotic unipolar major depressive disorder from an antidepressant efficacy trial.

Conclusions: Subjects treated in antidepressant trials represent a minority of patients treated for major depression in routine clinical practice. These results show that antidepressant efficacy trials tend to evaluate a subset of depressed individuals with a specific clinical profile.

(Am J Psychiatry 2002; 159:469–473)

Depression is the most frequently treated specific psychiatric disorder (1), and antidepressants are among the most frequently prescribed medications in all of med-

One limitation, then, of antidepressant efficacy trials is that only a certain subset of depressed individuals is ever studied. For years investigators have raised concerns re-

A total of 803 patients, aged 18–65 years, were evaluated in the outpatient practice of Rhode Island Hospital's Department of Psychiatry. This private practice treats predominantly individuals with medical insurance (Medicare but not Medicaid) on a fee-for-service basis, and it is distinct from the hospital's outpatient residency training clinic, which services predominantly lower-income, uninsured, and medical assistance patients. A total of 346 patients had a principal diagnosis of unipolar or bipolar depression. The group included 122 men (35.3%) and 224 women (64.7%), who had a mean age of 38.5 years (SD=11.3). At the time

All Depressed Patients (N=346)

Bipolar disorder (N=31)

N=315

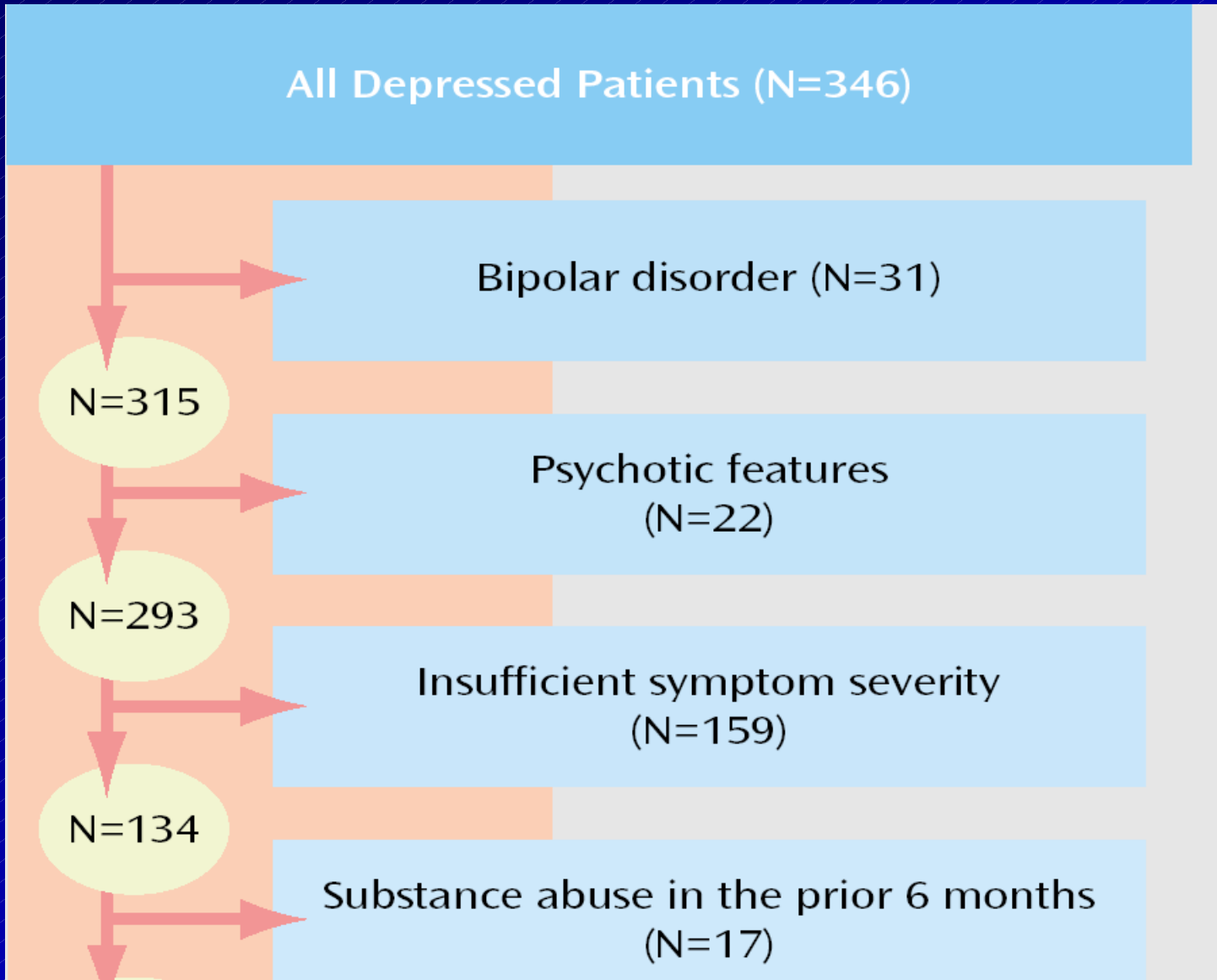
Psychotic features
(N=22)

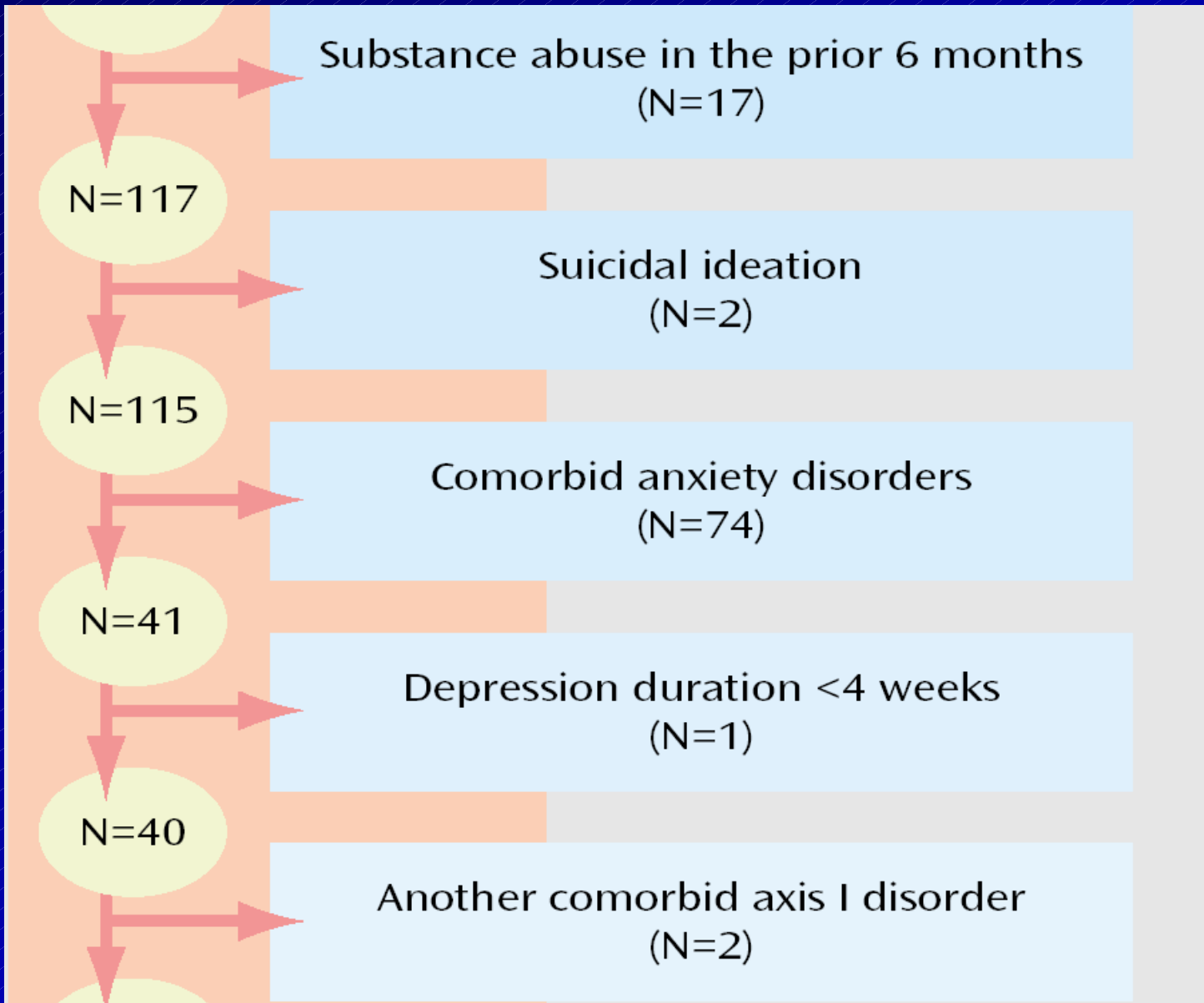
N=293

Insufficient symptom severity
(N=159)

N=134

Substance abuse in the prior 6 months
(N=17)





N=40

Another comorbid axis I disorder
(N=2)

N=38

Borderline personality disorder
(N=1)

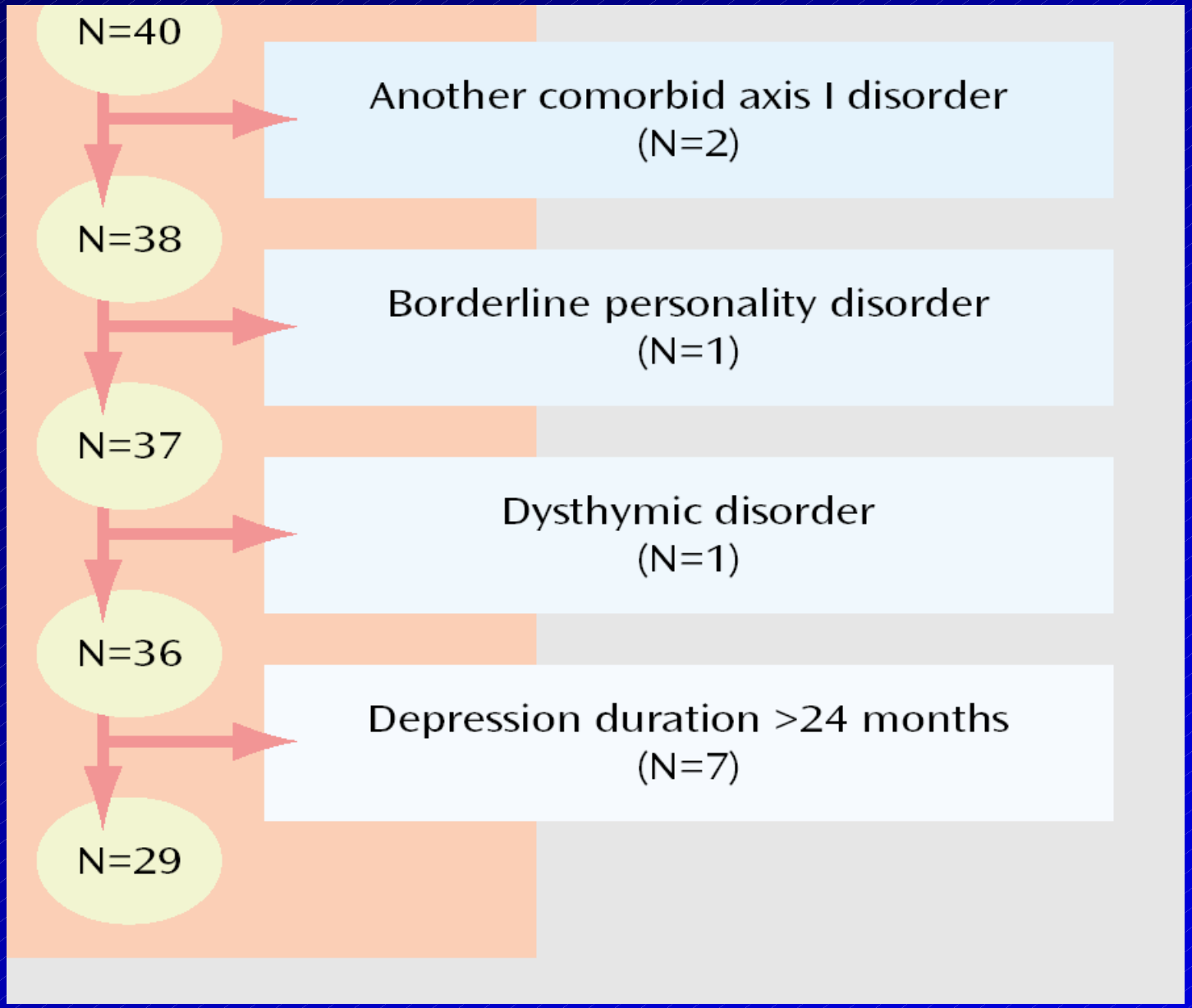
N=37

Dysthymic disorder
(N=1)

N=36

Depression duration >24 months
(N=7)

N=29



sion criteria. This number could actually be an overestimate, since it does not account for the individuals who would be excluded due to medical comorbidity, prior non-response to somatic therapy, or illicit drug abuse as detected by urine screenings. On the other hand, if the diagnostic evaluations conducted in clinical trials had been performed in a less rigorous manner than what occurs during a semistructured SCID interview, then a broader range of patients might have been included in these trials than the number suggested by the exclusion criteria.

Dubbi sulla trasferibilità alla pratica

I pazienti dei RCT non somigliano quelli della pratica:

- Età
- Comorbidità
- Altri trattamenti (psicofarmaci o no)
- Dosi assunte, *compliance*
- Criteri diagnostici: dalla depressione alla tristezza
- Nuove indicazioni, nuove malattie

La medicalizzazione del malessere

I nuovi farmaci

- Spesso senza prove di superiorità sugli alternativi
- Mancano dati sul loro uso in condizioni abituali
- Fortemente promossi
- Possono essere causa di gravi problemi di salute
- Generalmente piu cari



Validità esterna dei clinical trial: durata

- Fra 80 RCTs in cui si “dimostrava” la pretesa efficacia di 5 FANS commercializzati in Gran Bretagna,
 - 25 avevano una durata inferiore a un giorno
 - soltanto 4 avevano una durata di 3 mesi o più
- La maggior parte degli RCTs sugli antiipertensivi durano meno di 6 mesi
- Fra 22 RCTs su fluoxetina, solo uno è durato al meno 8 settimane

Validità esterna del clinical trial: partecipanti

- Fra 214 studi sul trattamento dell'infarto, in 60% i più di 75 anni erano stati esclusi; d'altra parte, 80% delle morte per infarto occorrono fra i più di 75 anni
- Solo 2,1% dei partecipanti in studi su FANS avevano più di 65 anni
- In 164 studi in oncologia, i soggetti con più di 65 anni son stati 25%, mentre in pratica reale sono 63%

Efficacy vs effectiveness

	RCT	PCA
N° di pazienti	10 ² -10 ³	10 ⁴ -10 ⁷
Durata	corta	piu lunga
Partecipanti	i gruppi di alto rischio vengono esclusi	popolazione eterogenea (comorbidità, anziani)
Malattia/sintomi	ben definiti	mal definiti
Variabili valutate	dure	morbide
N di farmaci	uno oppure limitato	non determinato
Dose	generalmente costante	spesso variabile
Uso	continuo	piu irregolare
Follow up	identificazione mirata degli eventi	meno mirata

I nuovi farmaci

- Spesso senza prove di superiorità sugli alternativi
- Mancano dati sul loro uso in condizioni abituali
- Fortemente promossi
- Possono essere causa di gravi problemi di salute
- Generalmente piu cari

Dire qu'un simple test de cholestérol aurait pu lui éviter ça.

Si vous présentez un de ces facteurs de risque, consultez votre médecin pour faire mesurer votre taux de cholestérol :

- hypertension (haute pression)
- diabète
- maladie cardiaque
- cas de maladie cardiaque dans la famille
- homme de plus de 40 ans
- femme de plus de 50 ans
- usage du tabac

Pour bien des gens, la crise cardiaque est le premier signe de la maladie. Malheureusement, 50 % des personnes ne survivent pas à une première crise cardiaque. La réalité pourrait toutefois être fort différente.

On sait qu'un taux trop élevé de cholestérol dans le sang est un facteur de risque important de maladie cardiaque; or, il est relativement facile de le faire baisser.

N° de dossier 5341-96
Nom J. B.
Cause du décès Crise cardiaque
Embonpoint Normal
Age 52
Sexe F

SERVICE DE PATHOLOGIE

Appelez le 1 877 456-9535
pour recevoir cette brochure
gratuite qui vous renseigne
sur le lien entre le cholestérol
et les maladies cardiaques.



Alors, voir clair!
Alliance canadienne pour la santé cardiaque

Medicine Goes to School: Teachers' Sickness Behavior for ADHD

Policy Forum

Giving Legs to Restless Legs: A Case Study of How the Media Helps Make People Sick

Steven Woloshin^{1*}, Lisa M. Schwartz²



This is one of a series of articles on disease mongering in the April 2006 issue

spinal “normality” maintenance longer

ADHD joins dyslexia and glue ear as disorders that are considered significant primarily because of their effects on educational performance. Medicalising educational performance can help children receive specialised medical and educational services; at the same time it can lead to them receiving medications or surgical therapies which

so normal experiences get labeled as pathologic, and by expanding the definition of disease to include earlier, milder, and presymptomatic forms (e.g., regarding a risk factor such as high cholesterol as a disease in itself).

Discussions about disease mongering usually focus on the role of pharmaceutical companies—how they

for example, might have disseminated the concept of alcoholism as a disease through everyday contacts with alcoholics and their families. With ADHD, the teacher’s work extends beyond simply ensuring the disorder is understood by parents. Instead, the

The Case of Restless Legs Syndrome

To get a sense of how the media works in the context of a major disease promotion effort, we examined news coverage of “restless legs” (see sidebar). In 2003, GlaxoSmithKline launched a campaign to promote awareness about



Prescription of psychostimulants for ADHD escalated in many countries through the 1990s

(Photo: Sponge, published under the GNU Free Documentation License)



I nuovi farmaci

- Spesso senza prove di superiorità sugli alternativi
- Mancano dati sul loro uso in condizioni abituali
- Fortemente promossi
- Possono essere causa di gravi problemi di salute
- Generalmente piu cari

Problemi recenti

- TOS e cancro del seno, infarto miocardico, ictus, ecc.

TOS: eccesso d'incidenza per 1.000 utenti per 5 anni

50-59 anni

60-69 anni

Cancro del seno

+3,2

+4,0

Ictus

+1,2

+4,0

Embolia polmonare

+1,6

+4,0

Cancro colorettaie

-1,2

-3,0

Frattura dell'anca

-0,5

-2,5

TOS in Spagna: numero di casi attribuibili negli anni 90 (1990-2000)

	50-59 anni	60-69 anni	Tutte
Cancro del seno	+9.600	+8.000	+17.600
Ictus	+3.600	+8.000	+11.600
Embolia polmonare	+5.400	+8.000	+13.400
Cancro coloretale	-3.600	-6.000	-9.600
Fratture dell'anca	-1.500	-5.000	-6.500
Totali	+13.500	+13.000	+26.500

Problemi recenti

- TOS e cancro del seno, infarto miocardico, ictus, ecc.
- Rofecoxib, altri COX-2, altri FANS e EI cardiovascolari

Rofecoxib (Vioxx®) (Informazione EMEA)

- Lo studio APPROVE ha portato al ritiro di Vioxx®
- L'incidenza di infarto è stata:
 - 7,8 per 1.000 nel gruppo placebo
 - 15,0 per 1.000 nel gruppo rofecoxib
- Quindi, 7,2 quasi in più per 1.000 trattati
- Nel momento del ritiro in Spagna c'erano 70.000-100.000 persone trattate (277.000 secondo MSD)
- Dunque, in Spagna ci sarebbero stati:
 - Da 504 a 720 casi di infarto
 - Da la metà allo stesso numero di casi di ictus
 - Un numero non determinato di morti per insufficienza cardiaca, attribuibili a Vioxx®

Rofecoxib, un tsunami farmacologico

- 176.000-280.000 casi in più d'infarto miocardico acuto, 45-50% mortali
 - 88.000-140.000 negli Stati Uniti
 - Un numero simile nel resto del mondo
- Almeno la metà di casi di infarto miocardico acuto (88.000-140.000)
- Un numero non determinato di ricoveri ospedalieri e morti per insufficienza cardiaca
- Cinque casi d'ECG ogni caso d'IAM (letalità di 3%): 26.400 a 42.000 morti
- Frode nel VANTAGE, l'ADVANTAGE, e la farmacovigilanza

Garanzia di buone pratiche nello sviluppo dei farmaci?

Problemi recenti

- TOS e cancro del seno, infarto miocardico, ictus, ecc.
- Rofecoxib, altri COX-2, altri FANS e EI cardiovascolari
- Iperkaliemia: spironolactona, ACEI, β -blockers
- Iponatremia: SSRI
- Aprotinina in chirurgia cardiaca
- Epoetine, ipertensione e rischio cardiovascolare
- Rosiglitazona e effetti cardiovascolari

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction
and Death from Cardiovascular Causes

Steven E. Nissen, M.D., and Kathy Wolski, M.P.H.

ABSTRACT

BACKGROUND

This article (10.1056/NEJMoa072761) was published at www.nejm.org.

N Engl J Med 2007;356.

Copyright © 2007 Massachusetts Medical Society.

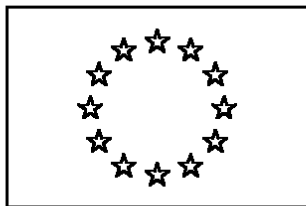
Downloaded from www.nejm.org on May 21, 2007

Table 4. Rates of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes.

Study	Rosiglitazone Group <i>no. of events/total no. (%)</i>	Control Group <i>no. of events/total no. (%)</i>	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Myocardial infarction				
Small trials combined	44/10,280 (0.43)	22/6105 (0.36)	1.45 (0.88–2.39)	0.15
DREAM	15/2,635 (0.57)	9/2634 (0.34)	1.65 (0.74–3.68)	0.22
ADOPT	27/1,456 (1.85)	41/2895 (1.44)	1.33 (0.80–2.21)	0.27
Overall			1.43 (1.03–1.98)	0.03
Death from cardiovascular causes				
Small trials combined	25/6,557 (0.38)	7/3700 (0.19)	2.40 (1.17–4.91)	0.02
DREAM	12/2,365 (0.51)	10/2634 (0.38)	1.20 (0.52–2.78)	0.67
ADOPT	2/1,456 (0.14)	5/2854 (0.18)	0.80 (0.17–3.86)	0.78
Overall			1.64 (0.98–2.74)	0.06

La segnalazione spontanea non serve ad identificare, tanto meno a valutare, questi problemi, in termini di incidenza ed impatto sulla salute pubblica

Importanza dei profili di consumo



EUROPEAN COMMISSION
ENTERPRISE AND INDUSTRY DIRECTORATE-GENERAL

Brussels, February 2007

**STRATEGY TO BETTER PROTECT PUBLIC HEALTH BY STRENGTHENING AND
RATIONALISING EU PHARMACOVIGILANCE**

1. Pharmacovigilance: the issue

Improving *implementation of the current framework* will include but not be limited to:

- working with the Commission's Directorate General for Research on funding of studies into the safety of medicines as well as studies into the methodologies used to conduct pharmacovigilance.
- Working with the Member States to identify and resolve implementation issues including and administrative practices that interfere with the single market.
- Working with the EMEA to strengthen its coordinating role including supporting full compliance and maximum utilisation of the EU pharmacovigilance database 'Eudravigilance'.

I nuovi farmaci

- Spesso senza prove di superiorità sugli alternativi
- Mancano dati sul loro uso in condizioni abituali
- Fortemente promossi
- Possono essere causa di gravi problemi di salute
- **Generalmente più cari**

A cosa servono i due pilastri “ufficiali” sull’efficacia e la sicurezza?

EBM

Tende a distogliere dai veri
problemi
Favorisce sistematicamente i
farmaci nuovi
Efficacia come superiorità sul
placebo
Validità esterna

Segnalazione spontanea

Concentrata sugli effetti B
Considera raramente
l’incidenza
Non misura il rischio

Nessuna delle due considera la necessità del farmaco in esame

In conclusione

Innovazione commerciale

- Innovazione puntata ai *me-too*
- Strategie di *blockbuster* (vendite massimale nel tempo piu breve possibile) basate sul sistema di brevetti
- Allungamento artificiale del brevetto
- Commercializzazione della malattia (*disease mongering*)
- Strumentalizzazione degli utenti
- Indifferenza per le malattie ignorate (*neglected diseases*)
- Indifferenza per verificare l'effettività nella pratica
- Forte pressione commerciale e mediante la “formazione continua”

Innovare per le persone

Innovare = Migliorare il rapporto beneficio/rischio

Spostare il rapporto verso il beneficio

- Assicurare una normativa adatta alle necessità attuali
- Selezionare i farmaci più adeguati
- Follow up delle novità internazionali
 - Sull'efficacia
 - Sugli effetti indesiderati
 - Altri
- Sistemi di informazione
- Follow up degli effetti dei farmaci sulla salute delle popolazioni

www.icf.uab.es