

2. Come la FDA ha dimenticato l'evidenza: il caso di donepezil 23 mg

Che differenza c'è tra 20 e 23? Penserete "3", ma per Pfizer molti milioni di euro. Per capire il perché bisogna considerare il punto di vista di Eisai, il produttore di donepezil (commercializzato come Aricept da Pfizer), il blockbuster nel redditizio mercato del trattamento della demenza tipo Alzheimer, un farmaco da oltre 2 miliardi di dollari di vendite annuali nei soli Stati Uniti. Il brevetto del donepezil, approvato la prima volta nel 1996, scadeva nel novembre 2010 e il margine di guadagno della multinazionale sarebbe crollato con l'ingresso in commercio del concorrente generico. La necessità, tuttavia, è la madre di ogni invenzione e giusto quattro mesi prima della scadenza del brevetto, la FDA (Food and Drug Administration) ha approvato per il trattamento dell'Alzheimer un nuovo dosaggio: donepezil 23 mg, protetto dal brevetto per altri tre anni. È un numero interessante il 23, soprattutto considerando che 23 mg non si può ottenere combinando 5, 10 o 20 mg del farmaco generico, ovvero i dosaggi che sarebbero stati di lì a poco commercializzati.

Un passo indietro. La strategia della ditta produttrice per prorogare la scadenza del brevetto era ostacolata da un inconveniente, la FDA. Il direttore della divisione della neurologia della FDA, seguendo gli standard di regolamentazione, si accordò con l'azienda per l'approvazione del nuovo dosaggio a patto che il farmaco si dimostrasse superiore nel trattamento dell'Alzheimer sia sulla base di test cognitivi che di una valutazione del comportamento globale, inteso come reale beneficio clinico. La FDA e Eisai concordarono esplicitamente che il dosaggio donepezil 23 mg potesse essere approvato solo se il farmaco fosse risultato superiore alla dose di 10 mg in entrambi i test. Così non fu (vedi Tab. 1): su 1400 pazienti c'era un piccolo miglioramento cognitivo statisticamente significativo (un miglioramento di 2,3 della dose 23 mg rispetto a 10 mg su una scala a 100 punti), ma nessuna differenza statisticamente significativa a livello di comportamento globale (un miglioramento di 0,06 su una scala di sette punti). Un ulteriore problema che emerse dallo studio era dato da una maggiore incidenza degli effetti collaterali del dosaggio da 23 mg, in particolare nausea e vomito. Russell Katz, direttore della divisione di neurologia della FDA (che in ultima analisi ha approvato il farmaco), commentò così "c'è un netto aumento dell'incidenza di eventi avversi del dosaggio da 23 mg rispetto alla dose da 10 mg. Eventi non banali che in questi pazienti potrebbero portare a morbidità significativa e anche ad un aumento della mortalità".

Eppure il farmaco è stato approvato. Perché? Lo stesso Russell Katz, che ha firmato la corrispondenza con l'azienda che indicava lo standard per l'approvazione della superiorità del farmaco sia sul piano cognitivo che su quello del comportamento globale, ha detto: "A mio parere, pur non essendo stato dimostrato direttamente in questo studio, è forte la conclusione che il dosaggio da 23 mg ha molto probabilmente un effetto sul funzionamento complessivo ... io credo che lo sponsor abbia dimostrato che il dosaggio di Aricept 23 mg è efficace ... Approverò la commercializzazione"

Table 1 | Findings of study comparing 10 mg and 23 mg donepezil*

Outcomes	23 mg daily (n=981)	10 mg daily (n=486)	Statistically significant difference?
Primary outcomes for FDA approval			
Cognitive score: severe impairment battery (100 point scale)	2.6 points better	0.4 points better	Yes
Global functioning score: clinician interview based impression of change—plus (scale from 1 (markedly improved) to 7 (markedly worse))	4.23	4.29	No
Prespecified secondary outcomes			
Cognitive score: mini-mental status examination (30 point scale).	0.4 points better	0.2 points better	No
Functional score: Alzheimer's disease cooperative study activities—activities of daily living (54 point scale)	1.2 points worse	1.2 points worse	No
Side effects reported (% of participants):†			
Nausea	12%	3%	Yes
Vomiting	9%	3%	Yes
Diarrhoea	8%	5%	Yes
Anorexia	5%	2%	Yes

*1467 patients with moderate to severe Alzheimer's disease who had taken donepezil 10 mg daily for at least three months were randomised to receive the 10 mg or the 23 mg dose and were followed for six months.⁵

†P values were not reported in the FDA medical review or the FDA approved label. We calculated P values by using the counts provided in the medical review (the denominators used in the FDA documents for side effects were 963 (23 mg dose) and 471 (10 mg dose)). We calculated P values for the four side effects reported as <0.001, <0.001, 0.04, and 0.001, respectively (χ^2 test).

Come si fa a vendere un farmaco ad un dosaggio che non offre benefici significativi ma solo una maggiore frequenza di effetti collaterali? Ecco come. Terminata la fase di approvazione è il momento del marketing così che in aggiunta alla loro forza vendita i produttori hanno schierato team dedicati di "infermieri educatori Aricept 23" per raggiungere i medici, focalizzandosi in particolare su "obiettivi prioritari", ovvero neurologi e servizi con alto volume di pazienti in cura per malattia di Alzheimer, in modo da far passare l'idea che "non ci sono malati con malattia di Alzheimer stabile, che necessita un trattamento aggressivo". L'azienda ha iniziato una campagna pubblicitaria di Aricept 23 rivolta direttamente ai consumatori (ndr: possibile in USA). La pubblicità, sia stampata che in rete ha un forte richiamo emotivo, con scene di persone affettuose con un coniuge o un genitore malato di Alzheimer. Il messaggio è chiaro: chi veramente si prende cura del familiare malato, chiederà al medico di prescrivere Aricept 23 mg per i propri cari. La pubblicità dice che il farmaco migliora i sintomi cognitivi, ma non il comportamento globale, senza spiegarne il significato. La pubblicità avverte che più pazienti con il dosaggio 23 mg sperimenteranno effetti collaterali, ma non dice quanto frequenti o seri possano essere, aggiungendo che "gli effetti collaterali possono migliorare dopo che il paziente ha assunto Aricept per un pò".

La pubblicità dedicata ai medici è se possibile anche peggiore (Fig 1) e contiene una incredibile dichiarazione erronea in grassetto e a grandi lettere: "Pazienti in trattamento con Aricept 23 mg/die sperimentano un importante beneficio clinico su entrambe le misure [cognizione e comportamento globale]", fatto semplicemente non vero. In realtà, questa affermazione è direttamente contraddetta da una dichiarazione non in grassetto e in un carattere più piccolo che dice che i risultati per la funzione globale "non sono statisticamente significativi."

In a head-to-head study of patients with moderate to severe Alzheimer's disease

ARICEPT® 23 mg/day PROVIDED ADDITIONAL BENEFITS TO PATIENTS ON ARICEPT 10 mg/day

Cognition, as measured by Severe Impairment Battery (SIB)

Legend: Patients increased to ARICEPT 23 mg/day (solid line), Patients continued on ARICEPT 10 mg/day (dashed line)

Y-axis: Change in SIB Score from Baseline (0 to 4)

X-axis: Week (0, 6, 12, 18, 24)

At Week 24 (LOCF), the least squares mean (LSM) difference in the SIB scores was 2.2 units. In the OC population, the LSM difference at Week 24 was 2.4 units²

In primary efficacy variable of change in cognition, as measured by SIB:

- Statistically significant improvement for ARICEPT 23 mg/day vs ARICEPT 10 mg/day was observed at every study time point, including as early as 6 weeks¹
- At Week 24 (LOCF), the least squares mean (LSM) difference in the SIB scores was 2.2 units. In the OC population, the LSM difference at Week 24 was 2.4 units²

The SIB is an assessment tool for cognitive function, commonly used in patients with moderate or severe AD. The SIB scoring range is from 0 to 100, with lower scores indicating greater cognitive impairment.

Global function, as measured by the Clinician's Interview-Based Impression of Change plus caregiver input (CIBIC+)

Legend: Patients increased to ARICEPT 23 mg/day (dark bars), Patients continued on ARICEPT 10 mg/day (light bars)

Y-axis: Percentage of patients at week 24 (LOCF)

X-axis: Global Function Change (Markedly Improved, Improved, No Change, Worse, Markedly Worse)

The majority of patients in both treatment groups experienced no change to minimal worsening²

In primary efficacy variable of change in global function, as measured by CIBIC+:

- Results did not show statistical significance for ARICEPT 23 mg/day vs ARICEPT 10 mg/day ($P=NS$, Week 24, LOCF)²
- The majority of patients in both treatment groups experienced no change to minimal worsening²

Results from a 24-week, multinational, randomized, double-blind, controlled study in patients with moderate to severe AD (MMSE 0-20; N=434) who had been on a stable dosage of ARICEPT 10 mg/day for at least 3 months prior to screening. Concomitant memantine use was allowed if patients were on a stable dosage (20 mg/day) for at least 3 months before screening. Patients were randomized to ARICEPT 23 mg/day or ARICEPT 10 mg/day. The primary study outcome measures were the Severe Impairment Battery (SIB) and the Clinician's Interview-Based Impression of Change plus caregiver input (CIBIC+).

This study showed that patients on ARICEPT 23 mg/day experienced important clinical benefit on both measures

Not so

"Unless there is some compelling prior reason to believe that there is a dose response between 10 mg IR (immediate release) and 23 mg SR (suspended release) the data from this trial does not seem to provide enough support for the efficacy of the 23 mg SR formulation."
FDA statistical reviewer³

"The primary efficacy analysis of the CIBIC-Plus [a measure of global function] did not show a statistically significant benefit, thus failing to provide confirmation that the small effect on the SIB [severe impairment battery, a measure of cognition] was clinically meaningful."
FDA medical reviewer²

Not so

"I recommend that this application, which seeks the approval of Aricept in a new dose strength of 23 mg, administered once daily, for the treatment of moderate to severe dementia of the Alzheimer's type not be approved."
FDA medical reviewer²

Fig. 1: parte della pubblicità diretta ai medici con affermazioni false.

Il regolamento della FDA prevede che la pubblicità debba contenere solo le informazioni riportate nel foglietto illustrativo che informa i medici su come e quando usare il farmaco. Anche se spesso si ritiene che sia la FDA a scrivere il foglietto illustrativo, è in effetti la casa farmaceutica che lo redige. Il ruolo della FDA è di esaminare e approvare il contenuto del foglietto illustrativo, spesso dopo un periodo di negoziazione su specifiche formulazioni o contenuti. I farmaci non possono essere commercializzati negli Stati Uniti fino a quando la FDA ha approvato il foglietto illustrativo, ma purtroppo il processo non sempre funziona bene e i foglietti illustrativi potrebbero omettere informazioni importanti circa benefici, danni, e incertezze riguardo al farmaco. Incredibilmente, l'affermazione errata riportata nella pubblicità è in realtà, parola per parola, presente nel foglietto illustrativo: "Questo studio ha mostrato che i pazienti trattati con 23 mg al giorno sperimentano un importante beneficio clinico su entrambe le misure rispetto al dosaggio di 10 mg al giorno." Anche in questo caso, questa affermazione viene contraddetta in altre parti del foglietto illustrativo che indicano che i risultati ottenuti dal farmaco nel comportamento globale non erano statisticamente significativi. Paradossalmente, anche se contiene la dichiarazione falsa, la pubblicità di Aricept 23 mg non viola alcuna legge dato che riporta il contenuto del foglietto illustrativo sottolineando l'importanza della supervisione della FDA. Così che se la FDA approva un foglietto illustrativo contenente affermazioni esagerate (o in questo caso false), queste affermazioni possono comunque essere riportate nella pubblicità. Dopo aver contattato la FDA sul contenuto errato, l'agenzia regolatoria ha revisionato il foglietto illustrativo di Aricept 23 mg. Il dottor Katz ci ha scritto che: "la frase incriminata era nel foglietto illustrativo originale, e non abbiamo capito come possa esserci scappata, ma abbiamo contattato l'azienda produttrice appena è stato portato alla nostra attenzione, e questa ha prontamente accettato di rimuovere l'errore. Il nostro interesse è quello di migliorare il contenuto e la chiarezza del foglietto illustrativo, e ci fa piacere essere informati di qualsiasi affermazione ingannevole o inesatta che chiunque può notare." Il foglietto illustrativo corretto è stato approvato il 1° marzo 2012 (più di un anno e mezzo dopo che il foglietto illustrativo originale è stato pubblicato). Quando abbiamo contattato l'azienda produttrice Eisai per un commento più volte ci ha sottolineato che

la FDA ha approvato l'etichetta originale.

La strategia di marketing mg 23 sembra funzionare. Sia lo stato che i programmi di assicurazione privata rimborsano il farmaco. Solo nei primi sei mesi dopo l'approvazione sono state effettuate più di 68.000 prescrizioni. Questo è un dato che potrebbe aumentare in modo rilevante nei prossimi anni: il 23 mg è o sarà presto in esame per l'approvazione in 16 nazioni in Asia e Sud America. L'Alzheimer è una malattia terribile. Purtroppo, i farmaci disponibili non funzionano bene. Ma non ci sono scuse per manipolare emotivamente pazienti vulnerabili, familiari disperati e medici per far loro utilizzare un prodotto che porta probabilmente più danni che benefici. Da nessuna parte, né nella pubblicità diretta al consumatore, né in quella rivolta al medico e nemmeno nel foglietto illustrativo approvato dalla FDA, sono spiegate le grandi incertezze riguardo questo farmaco, incertezze che avevano portato inizialmente revisori e statistici della FDA a esprimersi contro l'approvazione di questo farmaco alla dose di 23 mg. Il fatto che il farmaco sia stato approvato - e che sia ancora sul mercato, nonostante una campagna per rimuoverlo guidata dal gruppo di consumatori Public Citizen - è deprimente, così come è deprimente la semplicità con cui è così facile passare a medici e pazienti un'informazione sui farmaci distorta e incompleta. Per prendere le giuste decisioni sui farmaci medici e pazienti hanno bisogno di prove di efficacia. L'FDA non dovrebbe dimenticarsi di fornirle.

Schwartz LM, Woloshin S. How the FDA forgot the evidence: the case of donepezil 23 mg. *BMJ* 2012;344. Articolo originale: <http://press.psprings.co.uk/bmj/march/FDAdonepezil.pdf>