



25 CONGRESO
SEFAP • JEREZ
25-27 Mayo 2022

Re-análisis independiente de datos de ensayos clínicos accesibles en las agencias reguladoras

Juan Erviti. Servicio Navarro de Salud - Osasunbidea

25 años SEFAP

~ De la calidad terapéutica a la calidad asistencial ~





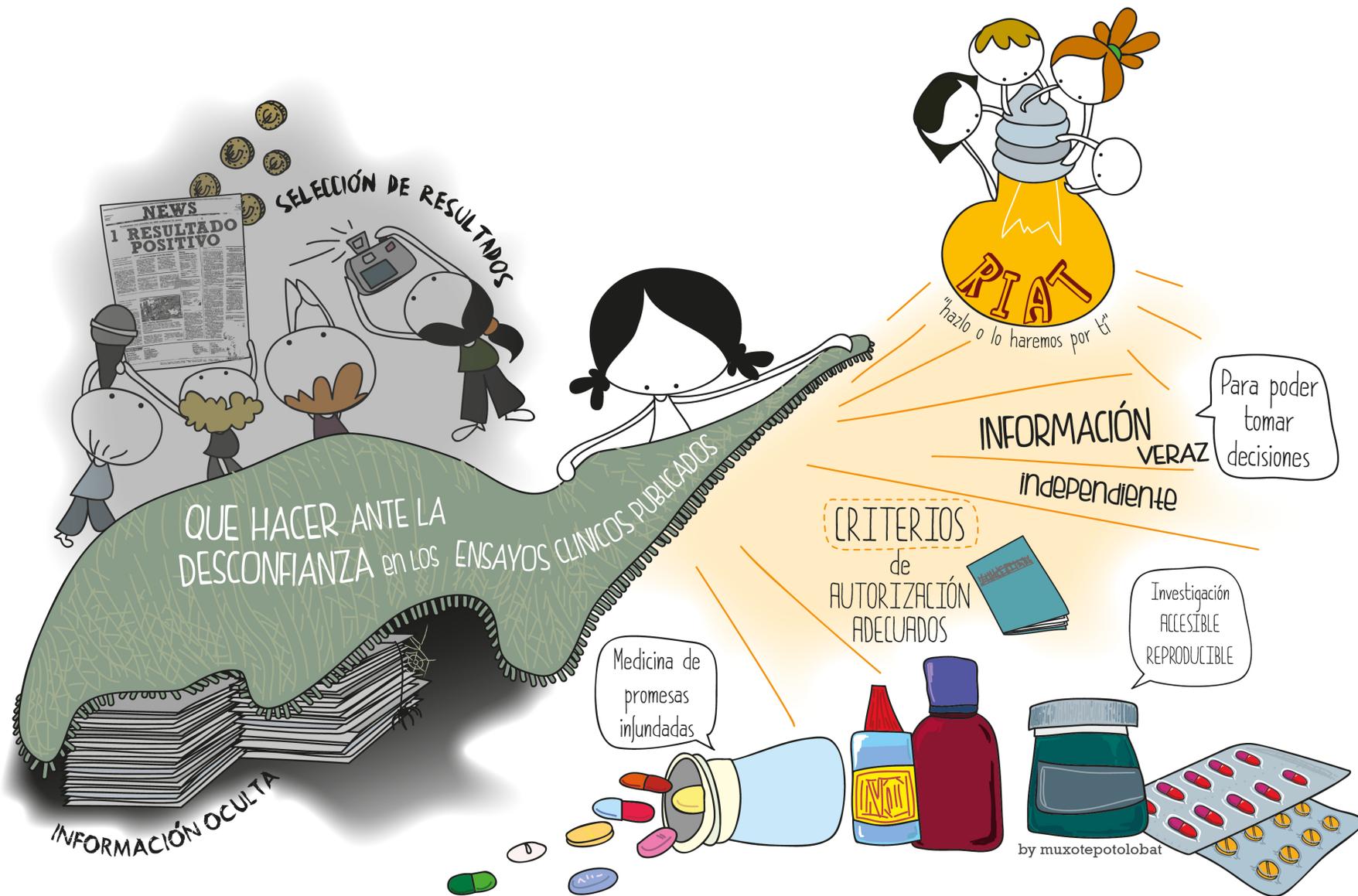
Declaración de conflictos de interés: **ninguno**

Esquema

Información sobre medicamentos: **visible**, **algo visible**
e **invisible**

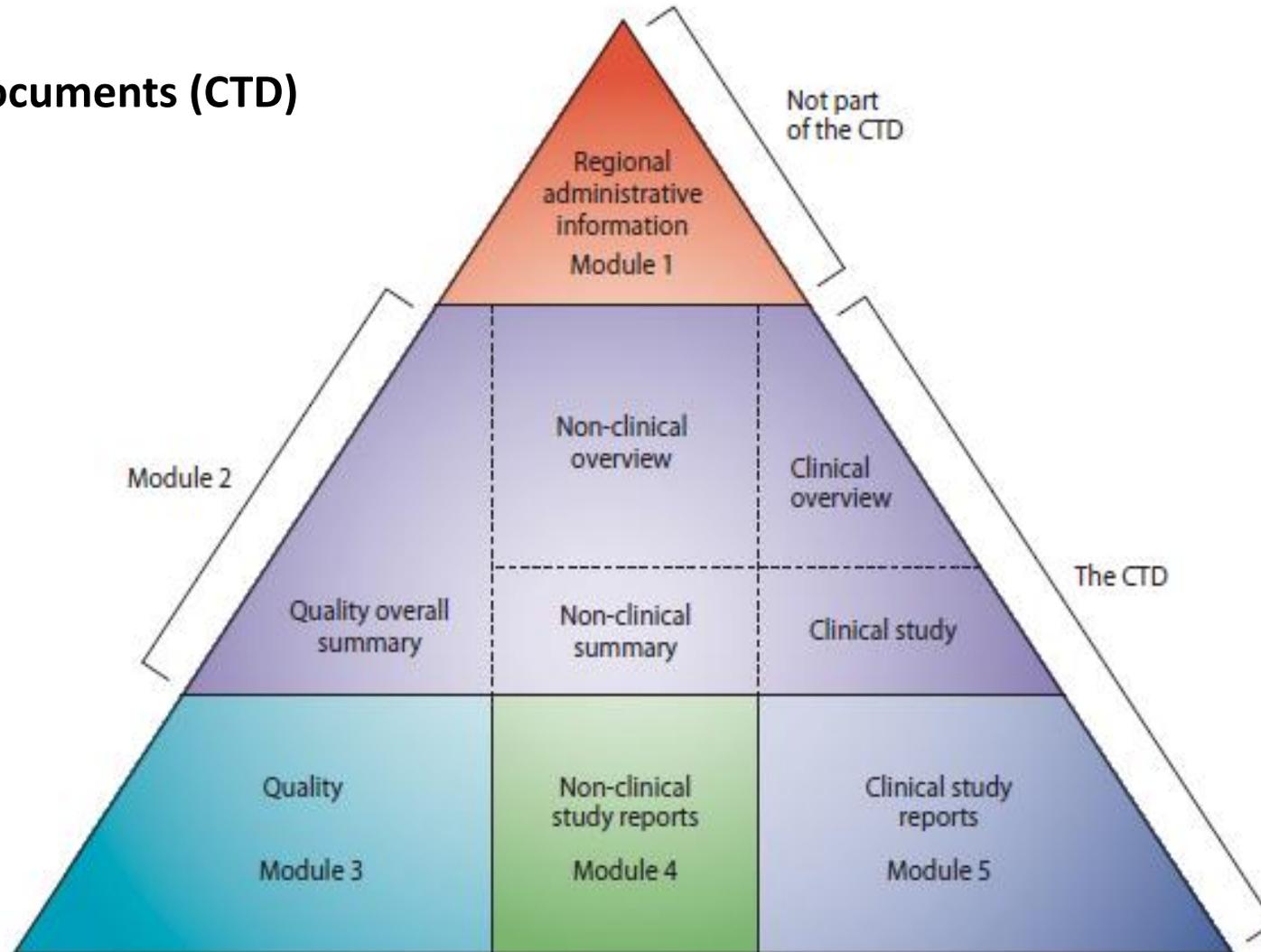
¿En qué consiste la restauración de ensayos clínicos?

Ejemplo práctico





Common Technical Documents (CTD)



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

Información **visible**: publicaciones en revistas médicas, EPAR (calidad: **pobre – moderada**)

Información **algo visible**: Clinical Study Report (CSR) (calidad: **moderada – alta**)

Información **invisible** (**mejor calidad posible**):

- Case Report Forms (Manual de recogida de datos)
- Informes de inspecciones de ensayos
- Análisis agregados de los reguladores (pooled analyses)
- Base de datos individuales de pacientes



Ensayo FOURIER

Diseño

Aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico

Pacientes

40-85 años, con **enfermedad CV** clínica evidente

c-LDL ≥ 70 mg/dL y no-HDL ≥ 100 mg/dL a pesar de recibir tratamiento con estatinas \pm ezetimiba.

Fármaco

Evolocumab 140 mg/2 semanas or 420 mg/mes subcutáneo



Variable principal

mortalidad CV, IAM, ictus, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria

Variable secundaria

mortalidad CV, IAM o ictus



¿Por qué el ensayo FOURIER?

Nuevo mecanismo de acción

El primero de un nuevo grupo farmacológico

Ensayo a gran escala cuyos resultados pueden “determinar la evidencia”
>27.000 pacientes

Enorme descenso en c-LDL

Se esperaría un impacto clínico relevante si la teoría del colesterol fuera cierta



CONCLUSIONS

In our trial, inhibition of PCSK9 with evolocumab on a background of statin therapy lowered LDL cholesterol levels to a median of 30 mg per deciliter (0.78 mmol per liter) and reduced the risk of cardiovascular events. These findings show that patients with atherosclerotic cardiovascular disease benefit from lowering of LDL cholesterol levels below current targets. (Funded by Amgen; FOURIER ClinicalTrials.gov number, NCT01764633.)



Artículo del NEJM. *Datos escasos e incoherentes, relevantes conflictos de interés*

Enmienda 2 (24 Septiembre 2012)

(413 pacientes reclutados entre esta fecha y la siguiente enmienda)

*“Clarificar que la mortalidad total, IAM, ictus, revascularización coronaria, hospitalización por angina inestable, hospitalización por insuficiencia cardiaca y accidente isquémico transitorio **no se considerarán eventos adversos graves en este estudio** sino que serán manejados como variables de eficacia”.*

CONSECUENCIA: Los eventos cardiovasculares **se dividen en** variables de **eficacia y seguridad**. Los eventos CV considerados en la variable de **eficacia no** se describen en las narrativas del **CSR**; los considerados como variable de **seguridad**, se describen en el CSR pero **no se publican** en el NEJM

*“Clarificar que **Amgen revisará todos los eventos fatales** para evaluar si la causa de muerte fue debida a un evento adverso grave”.*

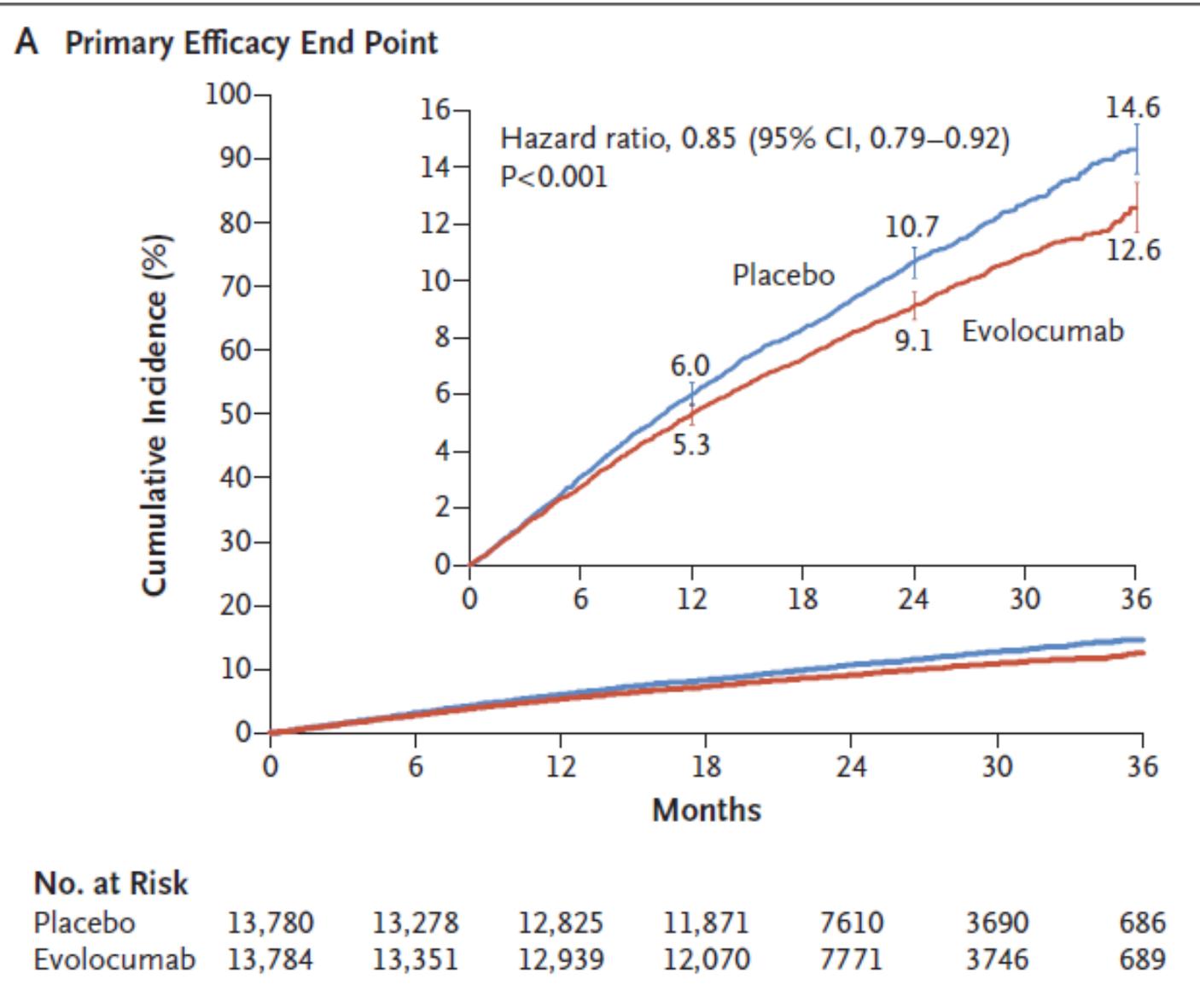


Table 2. Primary and Secondary End Points.

Outcome	Evolocumab (N=13,784)	Placebo (N=13,780)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value*
	<i>no. of patients (%)</i>			
Primary end point: cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, or coronary revascularization	1344 (9.8)	1563 (11.3)	0.85 (0.79–0.92)	<0.001
Key secondary end point: cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke	816 (5.9)	1013 (7.4)	0.80 (0.73–0.88)	<0.001
Other end points				
Cardiovascular death	251 (1.8)	240 (1.7)	1.05 (0.88–1.25)	0.62
Due to acute myocardial infarction	25 (0.18)	30 (0.22)	0.84 (0.49–1.42)	
Due to stroke	31 (0.22)	33 (0.24)	0.94 (0.58–1.54)	
Other cardiovascular death	195 (1.4)	177 (1.3)	1.10 (0.90–1.35)	
Death from any cause	444 (3.2)	426 (3.1)	1.04 (0.91–1.19)	0.54
Myocardial infarction	468 (3.4)	639 (4.6)	0.73 (0.65–0.82)	<0.001
Hospitalization for unstable angina	236 (1.7)	239 (1.7)	0.99 (0.82–1.18)	0.89
Stroke	207 (1.5)	262 (1.9)	0.79 (0.66–0.95)	0.01
Ischemic	171 (1.2)	226 (1.6)	0.75 (0.62–0.92)	
Hemorrhagic	29 (0.21)	25 (0.18)	1.16 (0.68–1.98)	
Unknown	13 (0.09)	14 (0.10)	0.93 (0.44–1.97)	
Coronary revascularization	759 (5.5)	965 (7.0)	0.78 (0.71–0.86)	<0.001
Urgent	403 (2.9)	547 (4.0)	0.73 (0.64–0.83)	
Elective	420 (3.0)	504 (3.7)	0.83 (0.73–0.95)	
Cardiovascular death or hospitalization for worsening heart failure	402 (2.9)	408 (3.0)	0.98 (0.86–1.13)	0.82
Ischemic stroke or transient ischemic attack	229 (1.7)	295 (2.1)	0.77 (0.65–0.92)	0.003
CTTC composite end point†	1271 (9.2)	1512 (11.0)	0.83 (0.77–0.90)	<0.001

↑ 5%

↑ 4%





Publicación en el NEJM

Los resultados de las **variables individuales** de la **variable combinada** son **incoherentes**

La causa de muerte CV más frecuente fue “**otras causas CV**” (76%) !?!?

Insuficiencia cardiaca

- ninguna información sobre casos *fatales y no fatales*
- Ninguna información sobre incidencia de “insuficiencia cardiaca”

NO se publicaron los **eventos CV totales** ni los **adversos graves totales**

Se **suspendió anticipadamente** el ensayo cuando se llevaba la **mitad del tiempo** previsto

CSR

En **Europa y América Latina** los resultados fueron **n.s.** (19.158 pacientes, 70% del total)

No concuerdan los números de **IAM e ictus** comparando la **publicación** y el **CSR**

No hay **d.s.** entre grupos en los **eventos CV** etiquetados como **variable de seguridad**



Product Clinical Date: 1

Product: Clinical St Date: 10

Product: Clinical St Date: 10

Product Clinical Date: 1

Product: Evolocumab Clinical Study Report: 20110118 Date: 10 April 2017

Product: Evolocumab Clinical Study Report: 20110118 Date: 10 April 2017

Study Subject Randomized Actual

Death Subject PPD

Subject His me

The su PPD The ev threate medica

Conco onset i

The st nitroge 203), (0.04 -

Study Subject Randomized Actual

Death Subject PPD

Subject His me

The PPD PPD

Con ever med

The [2.1: high rang mg/L, rar fraction o

Study ID Subject: Random Actual A

Death Er [ACCU

Subject ID PPD

Subject P Her medi

The subje PPD infarction event occ were repc

Concomi prior to e

The subj mg/L, rar fraction o

Study ID Subject: Random Actual A

Death En

Subject ID PPD

Subject P His medic

The subje PPD requires o last dose c

Concomit event onse

The inves ended on

Study Subject Randomized Actual

Death

Subject PPD

Subject His me

The su PPD infarcti

The ev 312 da the eve

Conco onset in and ex

The su mg/L, 1 platelet prior t results

Study ID Subject: Randomized Actual Arm:

Death Endpoint (coded term [rep [CEREBROVASCULAR ACCID

Subject ID Adjudication Non-Cardiovascular D

Subject PPD was a P -yea His medical history included PPD

The subject received the first dose c PPD (Day 136) the subject was considered serious for the follo results in death, requires or prolong 10 days after the last dose of any st the event.

Concomitant medications taken at t prior to event onset included: atorva

The subj had the following abn [1+, range = NEGATIVE], high ery mmol/L, range = (4.6 - 6.4), high g

Study ID Subject: Randomized Actual Arm:

Death Endpoint (coded term [reported term]): DEATH [DEATH FROM NATURAL CAUSES]

Subject ID	Adjudication	Adjudicated cause of death
PPD	Cardiovascular Death	Death - Cardiovascular (Sudden Cardiac)

Subject PPD was a P -year-old PPD male who was participating in Study 20110118. His medical history included PPD

The subject received the first dose of investigational product (IP) on PPD (Day 1). On PPD (Day 65) the subject was reported with myocardial infarction [myocardial infarct] (Grade 4) and on PPD (Day 65) the subject experienced death [death from natural causes] (Grade 4). The event was considered serious for the following reasons: results in death, is life threatening, and other medically important serious event. The event occurred 8 days after the last dose of any study medication. No treatment medications were reported for the event.

Concomitant medications taken at the onset of the death event and up to 30 days prior to event onset included: atorvastatin, and atorvastatin.

The subject had the following abnormal laboratory test results at baseline: high creatine kinase [214 IU/L, range = (20 - 203)]. On the closest laboratory test results day on or prior to the start of the event, the subject had no on-study laboratory test results with results different than baseline.

The investigator considered the event to be not related to IP and not related to statin. The event ended on PPD (Day 65) with an outcome of fatal

?!?!?



Analysis



Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings

BMJ 2013 ; 346 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f2865> (Published 13 June 2013)

Cite this as: *BMJ* 2013;346:f2865

Article

Related content

Article metrics

Rapid responses

Response

Call to action: RIAT restoration of a misreported clinical trial on evolocumab

We write to issue a call to action to restore the reporting of a randomized clinical trial on evolocumab in patients with cardiovascular disease sponsored by AMGEN (FOURIER trial):

Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR, for the FOURIER Steering Committee and Investigators et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01764633.

We understand this trial was misreported since cardiovascular events were not published in full and also relevant limitations of the trial were disregarded.

We intend to restore the written record for this trial in accordance with the principles of the Restoring Invisible and Abandoned Trials (RIAT) initiative (1).

Our rationale for correcting the record

The protocol of the FOURIER clinical trial reads as follows: "Given that evolocumab is expected to reduce LDL-C by even more than 1.0 mmol (39 mg/dL) in patients already on an intense dose statin therapy (based on phase 1b results), it is expected that the FOURIER study will demonstrate that evolocumab

10 April 2019

Juan Erviti

Head, Unit of Innovation and Organization

Luis Carlos Saiz, Leire Leache, Thomas L. Perry, James M. Wright

Navarre Health Service, Spain

Avenida del Ejército 2, 31002 Pamplona, Spain



Procedimiento

Revisión de todas las narrativas de muertes y eventos adversos graves

Selección de casos para la discusión

Re-adjudicación de la causa de muerte en caso necesario

- Comité de re-adjudicación (UBC)
- Comité de validación (supervisión del trabajo del Comité de re-adjudicación, SNS-O)

Re-análisis de datos



Causa de muerte tras la re-adjudicación	EVO (NEJM)	EVO (RA)	PLA (NEJM)	PLA (RA)
Cardiovascular	251	150	240	125
No cardiovascular	n.r.	150	n.r.	137
Indeterminada	n.r.	144	n.r.	164
total	444	444	426	426

RA = datos tras la re-adjudicación

n.r. = no reportado

Muerte cardiaca	EVO (NEJM)	EVO (RA)	PLA (NEJM)	PLA (RA)
Súbita cardiaca	n.r.	43	n.r.	43
Infarto agudo de miocardio	25	36	30	27
Insuficiencia cardiaca	n.r.	31	n.r.	16
Síndrome coronario agudo	n.r.	1	n.r.	0
Isquemia cardiaca	n.r.	1	n.r.	0
Cardioesclerosis post-infarto	n.r.	1	n.r.	0
Taquicardia ventricular	n.r.	0	n.r.	1
Otras causas	n.r.	0	n.r.	1
total	n.r.	113	n.r.	88

RA = datos tras la re-adjudicación

n.r. = no reportado

Muerte vascular (no cardiaca)	EVO (NEJM)	EVO (RA)	PLA (NEJM)	PLA (RA)
Ictus	31	23	33	25
Embolia pulmonar	n.r.	7	n.r.	7
Hemorragia cardiovascular	n.r.	5	n.r.	3
Procedimiento cardiovascular	n.r.	1	n.r.	1
Isquemia intestinal	n.r.	1	n.r.	0
Isquemia mesentérica	n.r.	0	n.r.	1
total	n.r.	37	n.r.	37

RA = datos tras la re-adjudicación

n.r. = no reportado

Necesitamos la realización de **autopsias** en los ensayos clínicos

¿Posibles **efectos cardiacos dañinos** del evolocumab?

Tras la readjudicación, el aumento de **mortalidad CV** en el grupo **evolocumab** fue $\approx 20\%$ en vez del 5%

Tras los datos de la readjudicación... ¿estaba realmente **justificada** la **suspensión** anticipada del ensayo?



Objetivos de un proyecto de reanálisis y puntos críticos para su puesta en marcha.
¿**Cuándo poner en marcha** un estudio de este tipo?

El CSR debería ser el documento de referencia para la **evaluación** de medicamentos.
Proyecto RIAT: si hay indicios claros de “incongruencias” entre la publicación y el CSR

Tu experiencia: ¿qué evidencia se ha generado? ¿**ha cambiado la decisión** de comercialización o uso?

Es muy difícil que las **agencias reguladoras** adopten medidas...

Los **clínicos, investigadores y gestores** deben estar bien informados para que tomen decisiones individuales **responsables**



¿Qué **dificultades** has encontrado y qué **lecciones aprendidas**?

No siempre hay **acceso** a documentos regulatorios (CSR)

A veces hay **retrasos** en la publicación del CSR

Hay mucha más **información** valiosa **NO disponible** (CRF, inspecciones, etc.)

Se **elimina** excesiva **información** valiosa **sin justificación** alguna

Es necesario **seguir luchando** por una mayor **transparencia** de las agencias reguladoras y la **disponibilidad** de los **datos completos** de los ensayos

¿Cuál sería tu consejo para un grupo de FAP que quiera iniciarse en este terreno?

La **sistemática** de trabajo es **sencilla**.

Lo más importante es estar **libre de conflictos de interés** con la Industria Farmacéutica



2022 National Trade Estimate Report on

According to the latest [National Trade Estimate Report on Foreign Trade Barriers](#):

"[C]hanges to European Medicines Agency (EMA) policy regarding disclosures of clinical trial data, including potential disclosure of confidential commercial information submitted to EMA by pharmaceutical firms seeking marketing authorization, are also of concern to stakeholders. The United States continues to engage with the EU and individual Member States on these matters."

The passage presumably refers to EMA's policy of proactively releasing Clinical Study Reports (CSRs), lengthy documents that provide extremely detailed information on clinical trials of new medicines.



Gracias!!!!