

Milano, 27 Novembre 2012
“La Drug Utilization attraverso i Database Amministrativi”



Banche dati sanitarie: Safety

Risk of cardiac valve regurgitation with dopamine agonist use in Parkinson's disease and hyperprolactinaemia: a multicountry, nested case-control study



Gianluca Trifirò

Università di Messina

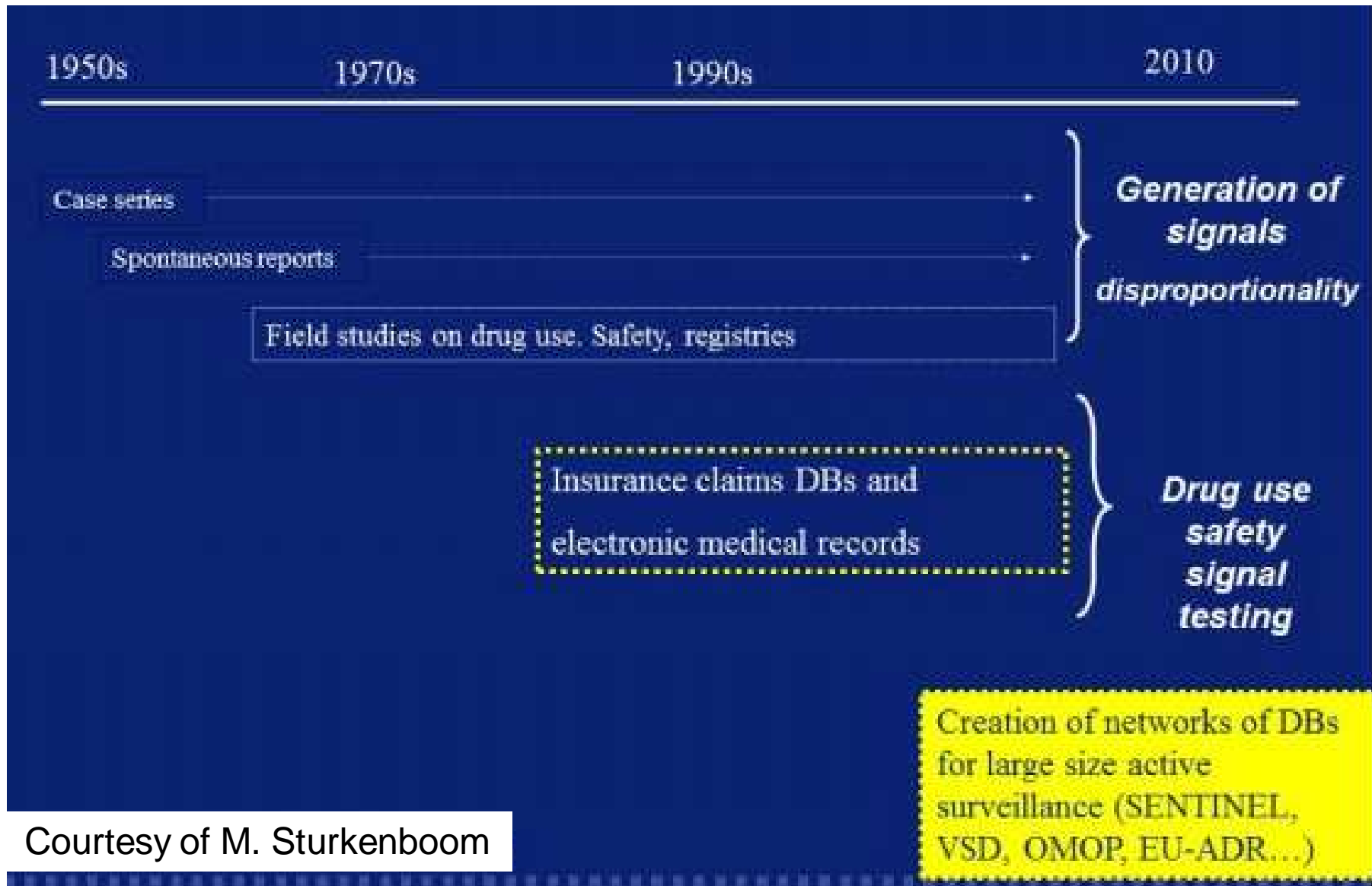
Erasmus University Medical Center, Rotterdam (Olanda)

Outline

Studi di safety su banche dati

- Quali dati?
- Quali raccomandazioni d'uso?
- Quale impatto?

Big changes over time in drug safety research



Courtesy of M. Sturkenboom

Per catturare il colpevole ci vogliono le prove!



Signal detection e validation

Il valore delle banche dati

Large consortia of multi-DB safety studies

US

- VSD
- Mini-Sentinel (www.min-sentinel.org)
- OMOP (www.fnih.omop.org)

Canada

- CNODES

EU

- EU-ADR (www.euadr-project.org)
- SOS (www.sos-nsaids-project.org)
- ARITMO (www.aritmo-project.org)
- PROTECT (www.imi-protect.eu)
- VAESCO (www.vaesco.net)

Global

- GRIP (Global research Initiative in Pediatrics)



F1

Diapositiva 5

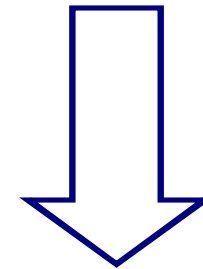
F1 inserire bandiera Canada ed USA
Verificare cosa sia CNODES (Caada) e VSD (USA)

Aggiungere Safeguard?
FARMACOLOGIA; 25/10/2012

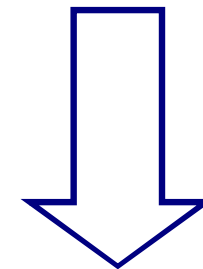
Disclosure of interest

“Cabergoline study” was funded with unconditional grant from Pfizer which is drug manufacturer of cabergoline (cabaser and dostinex)

EMA



Pfizer



**Erasmus Medical
Center**

Background (1)

- Cabergolina è un **Dopamino Agonista (DA) Ergot derivato**
- **Indicazioni d'uso:** morbo di Parkinson, iperprolattinemia, soppressione della lattazione
- Dal **2003**, crescenti evidenze scientifiche su rischio di **fibrosi cardiaca valvolare** con DA Ergot derivati (es. cabergolina, pergolide)

Background (2)

N ENGL J MED 356:1 WWW.NEJM.ORG JANUARY 4, 2007

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Valvular Heart Disease and the Use of Dopamine Agonists for Parkinson's Disease

Renzo Zanellini, M.D., Angelo Antonini, M.D., Gemma Gallo, M.D., Rosa Gentile, M.D., Silvana Tesei, M.D., and Gianni Pezzoli, M.D.

of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Dopamine Agonists and the Risk of Cardiac-Valve Regurgitation

René Schade, M.D., Frank Andersohn, M.D., Samy Suissa, Ph.D., Wilhelm Haverkamp, M.D., Ph.D., and Edeltraut Garbe, M.D., Ph.D.

Background (3)

2007

Negli USA:

- ✓ Pergolide **ritirata** dal commercio
- ✓ **Restrizioni** sull'uso della cabergolina

In Europa:

- ✓ Cabergolina e pergolide **seconda linea** nel morbo di Parkinson
- ✓ Monitoraggio ecocardiografico delle valvole cardiache

Obiettivi dello studio

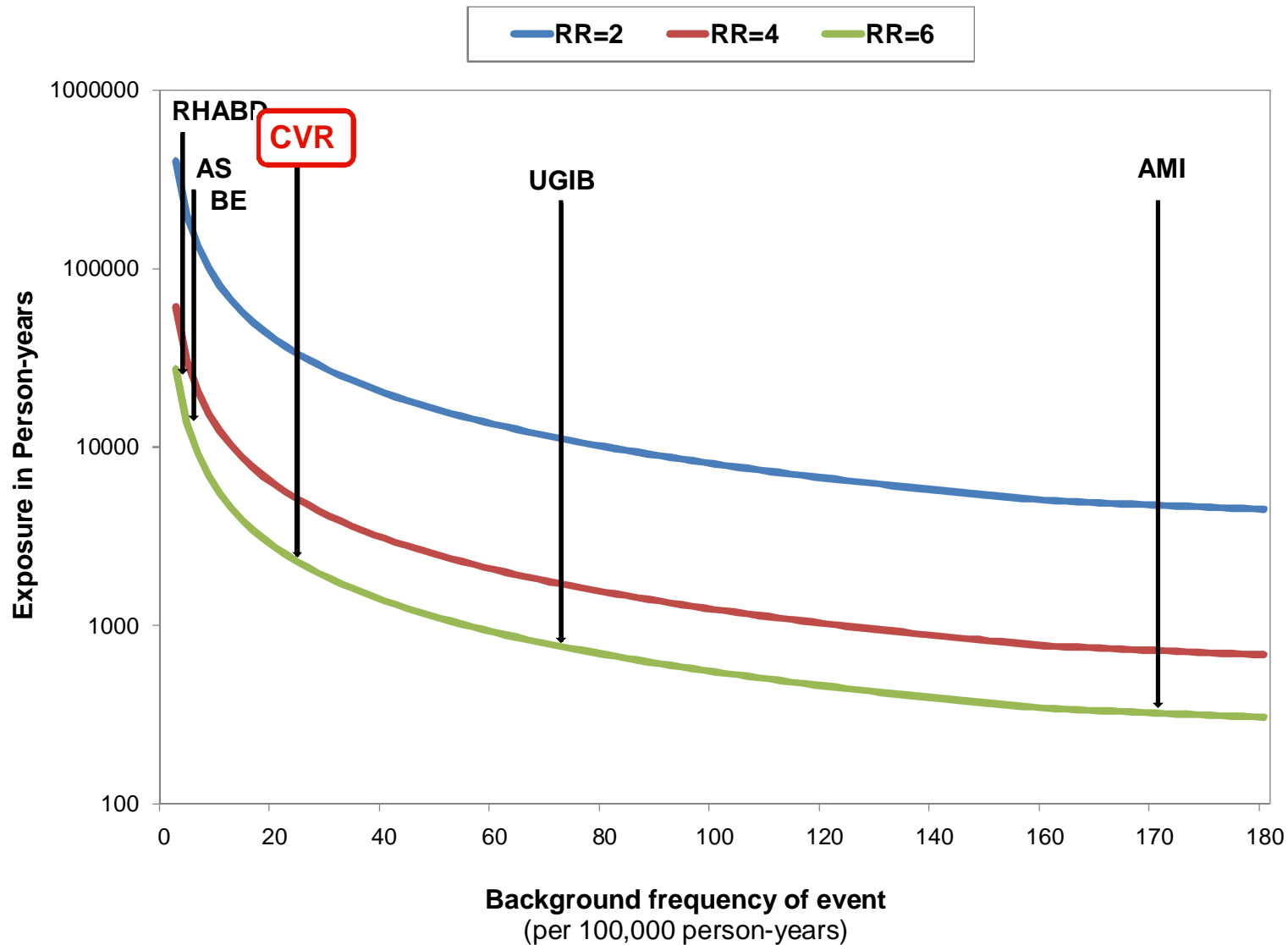


In pazienti trattati con Dopamino Agonisti Ergot e non-Ergot derivati con **Morbo di Parkinson o iperprolattinemia**, valutare il rischio di:

- **Fibrosi cardiaca valvolare**
- **Scompenso cardiaco**



Potenza statistica ed outcome



Fonte dati

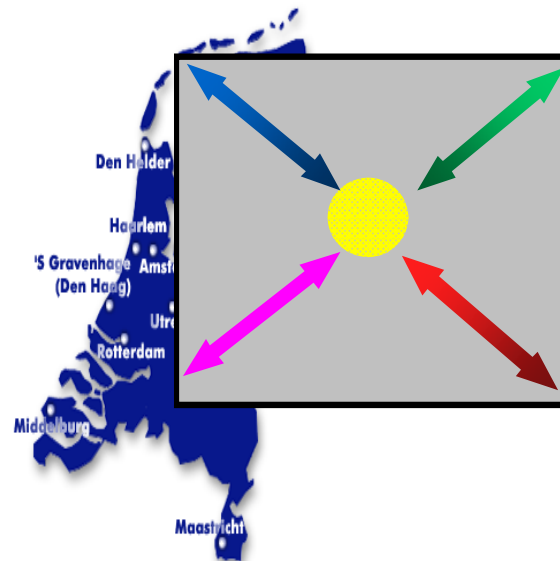


Integrated Primary Care Information

- 400 practices;
- 1 million patients;
- Follow-up since 1996.

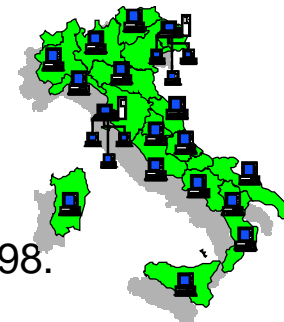


- >200 pharmacies;
- 2.4 million patients;
- Follow-up since 1986.



Health Search/Thales

- 900 GPs
- 1.6 million patients;
- Follow-up since 1998.



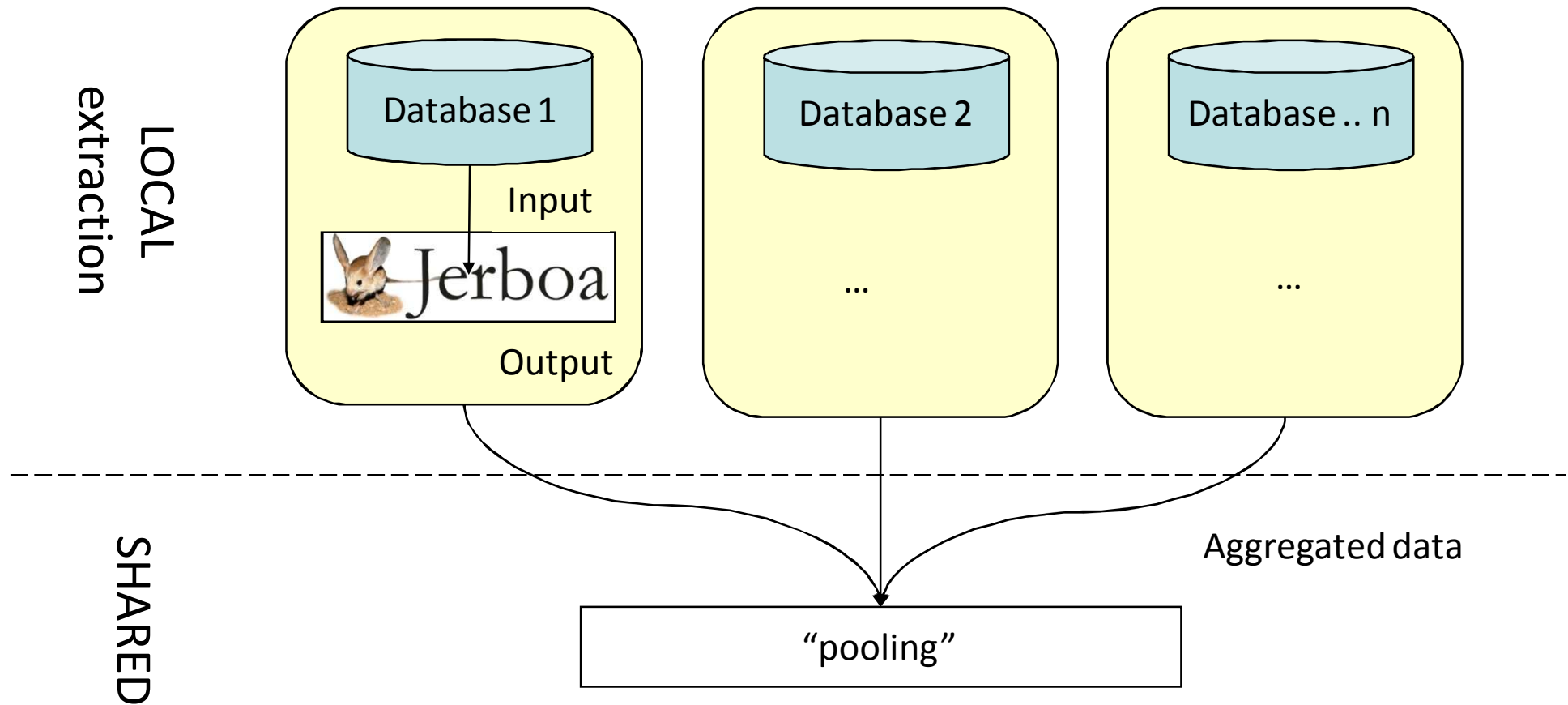
Health Improvement Network

- 358 practices;
- 2.7 million patients;
- Follow-up since 1985.



Estrazione dati

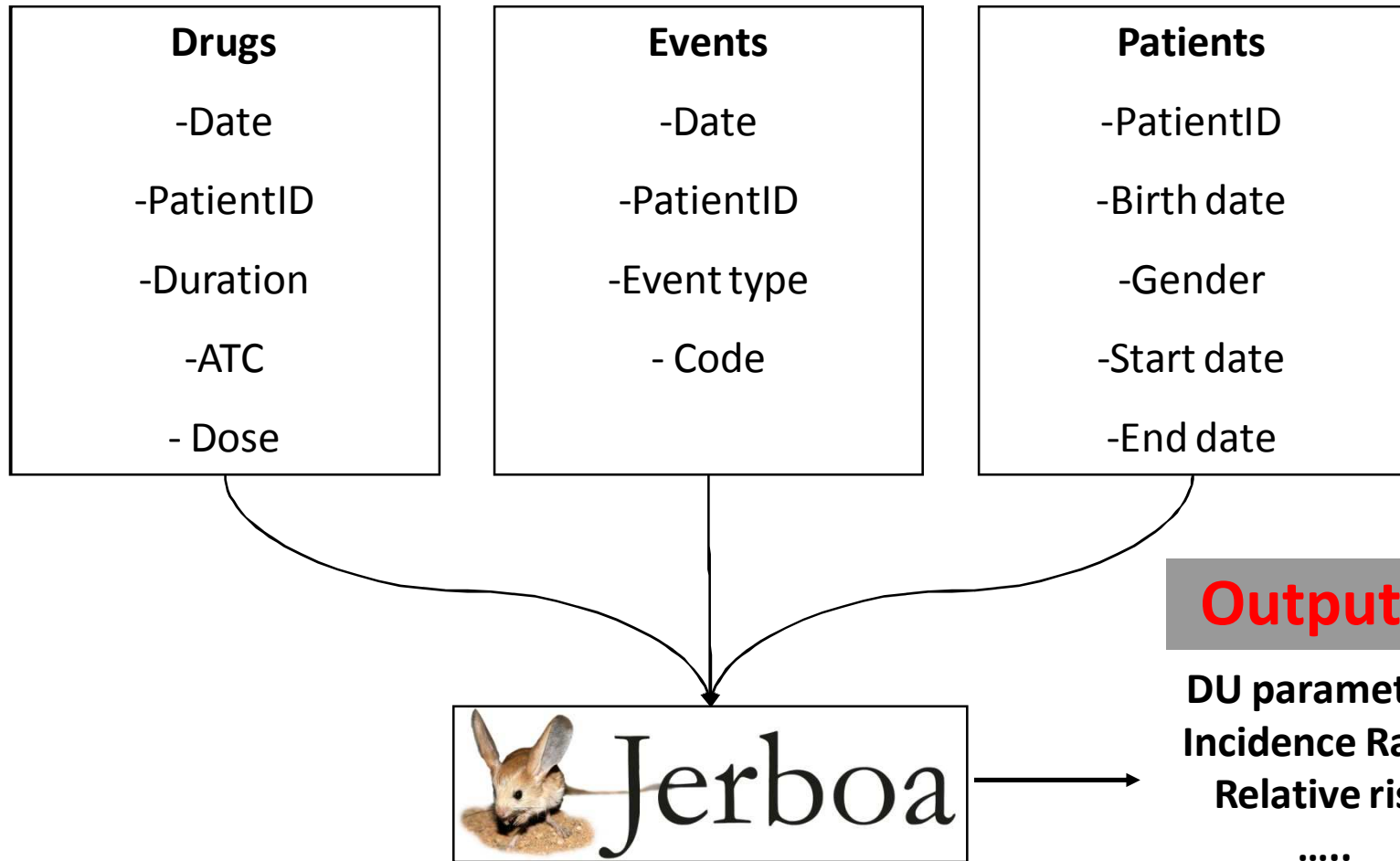
Distributed data network



Estrazione dati

Common data model

Input



Output

DU parameters
Incidence Rates
Relative risk
.....

For each analysis-specific script, careful testing is required!

Metodi

Disegno: caso-controllo in coorti di utilizzatori di DA o con HP
Periodo studio: 1996-2007



1. Ergot DA

Cabergolina, pergolide, bromocriptina, lisuride, metergolina e didroergocriptina

2. Non-Ergot DA

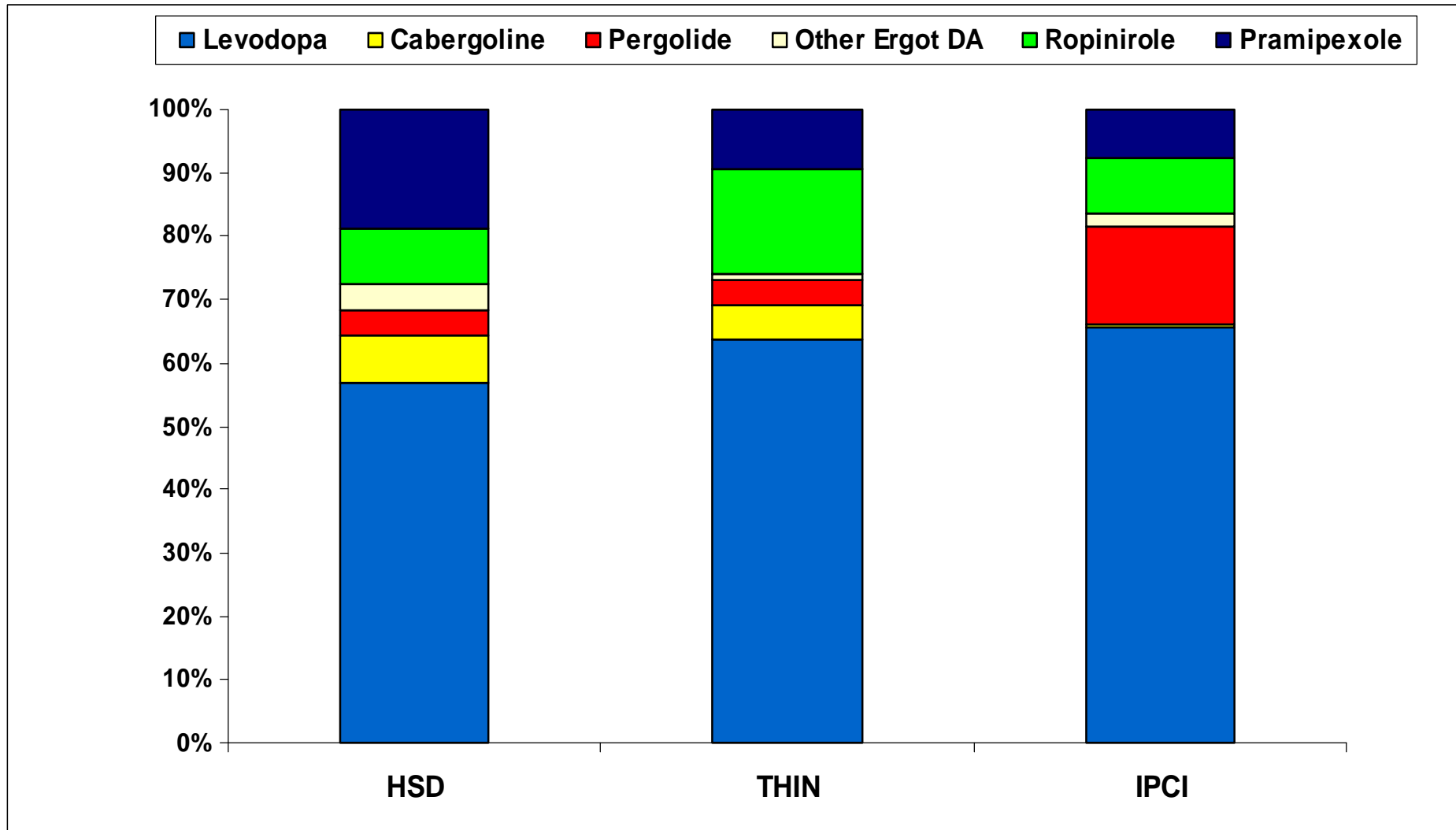
Pramipexole, ropinirole, piribedil, quinagolide

Comparatori:

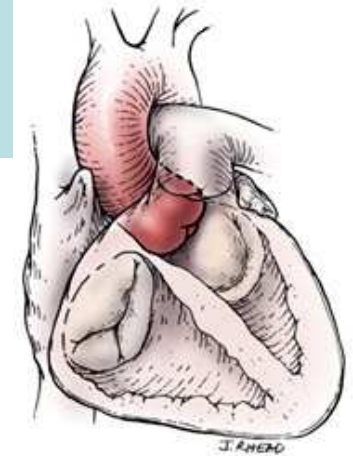
a. **Levodopa** (morbo di Parkinson)

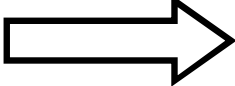
b. Pazienti con **iperprolattinemia non trattata**

Uso di DA e Levodopa nel morbo di Parkinson per database

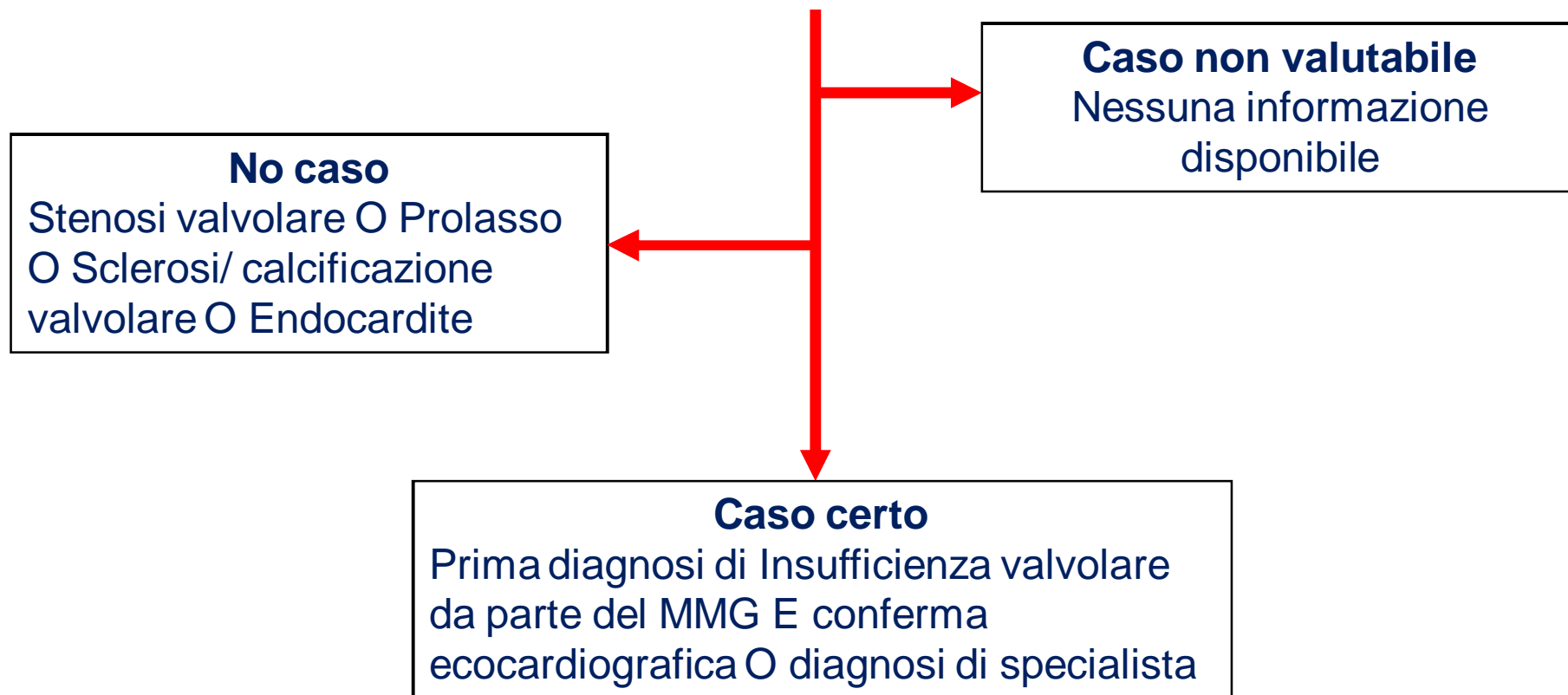


Accertamento dei casi



Fibrosi cardiaca valvolare  **Insufficienza valvolare**

1. Vasta ricerca su codici e testo libero
2. Validazione dei casi potenziali da parte di 2 MD

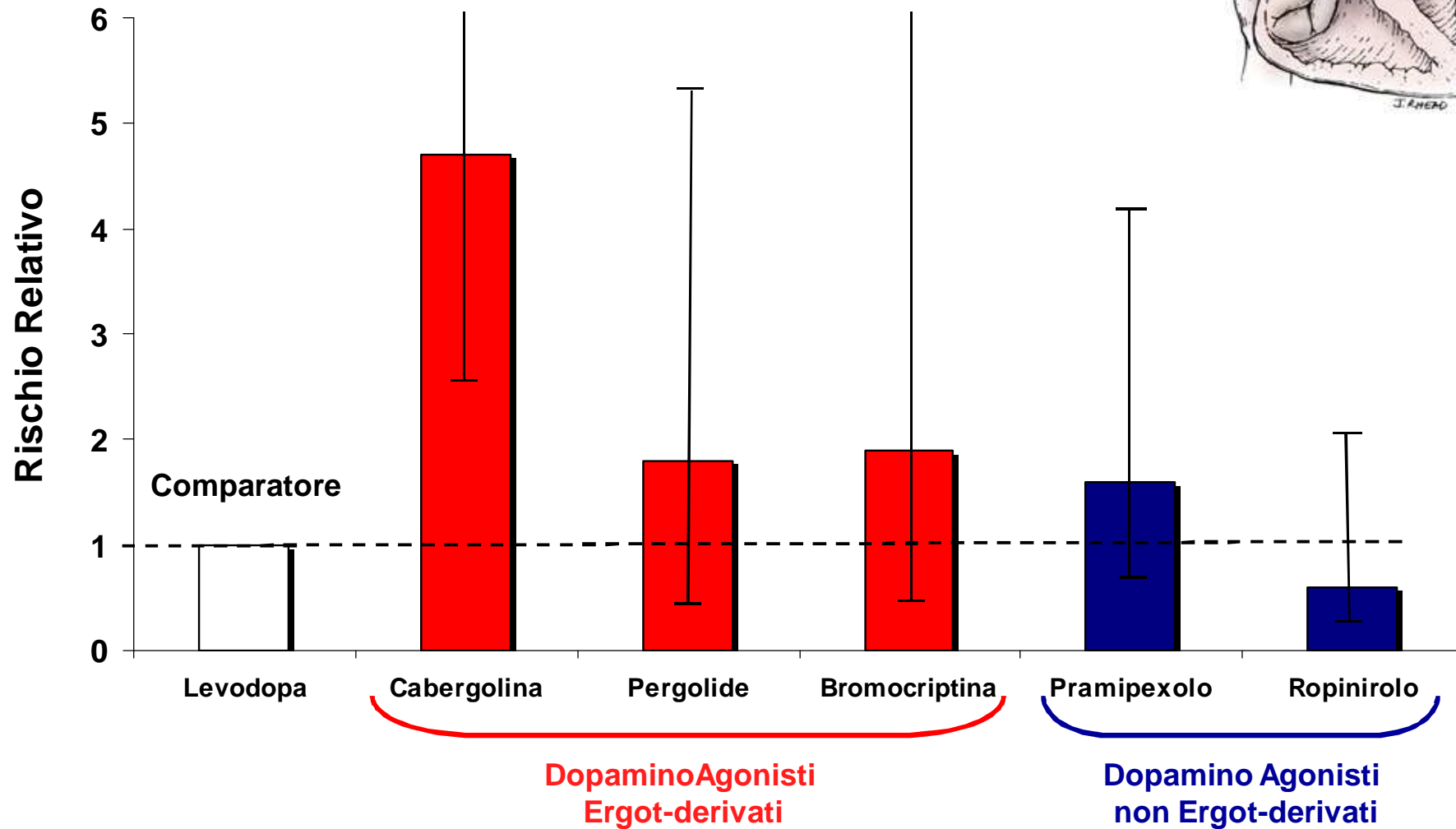
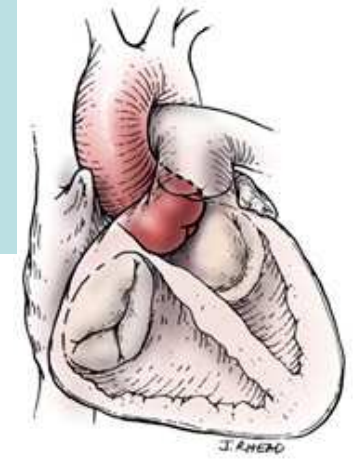


Il ruolo del testo libero

Il campo “cart descriz” in HS

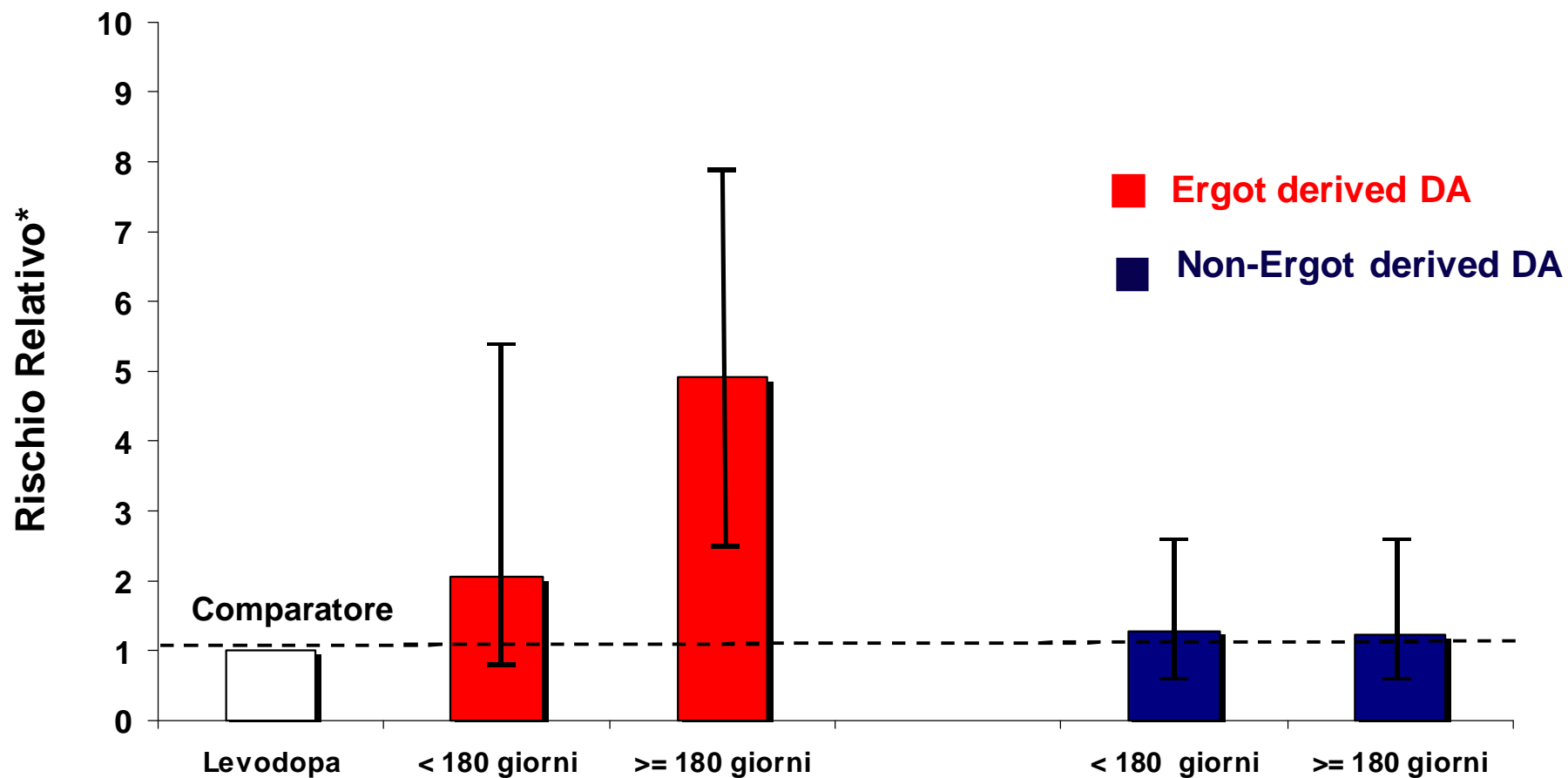
Paziente	Data diagn	Codice	Descr Diagnosi	Data descr	Descrizione
N.1	17/10/2005	424.1	INSUFFICIENZA AORTICA	16/04/1999	Caso
				17/10/2005	alla eco insuff.mitr.aort. e tric.
N.2	11/11/2005	424.0	Disturbi valvola mitrale	11/11/2005	prolasso valvolare mitralico con lieve insufficienza.
				19/12/2006	parto cesareo No Caso
N.3	07/03/2007	424.0	INSUFFICIENZA MITRALE	24/01/2007	
				24/01/2007	DISPNEA DA SFORZO SOLO SE CAMMINA
				07/03/2007	vedi eco Caso
				07/03/2007	insuff mitralica grado lieve moderato
▶				11/04/2007	EDEMI PERIMALLEOLARI SI SOST NEBILOX CON TRIATEC
*					

Rischio di insufficienza valvolare in pazienti con morbo di Parkinson



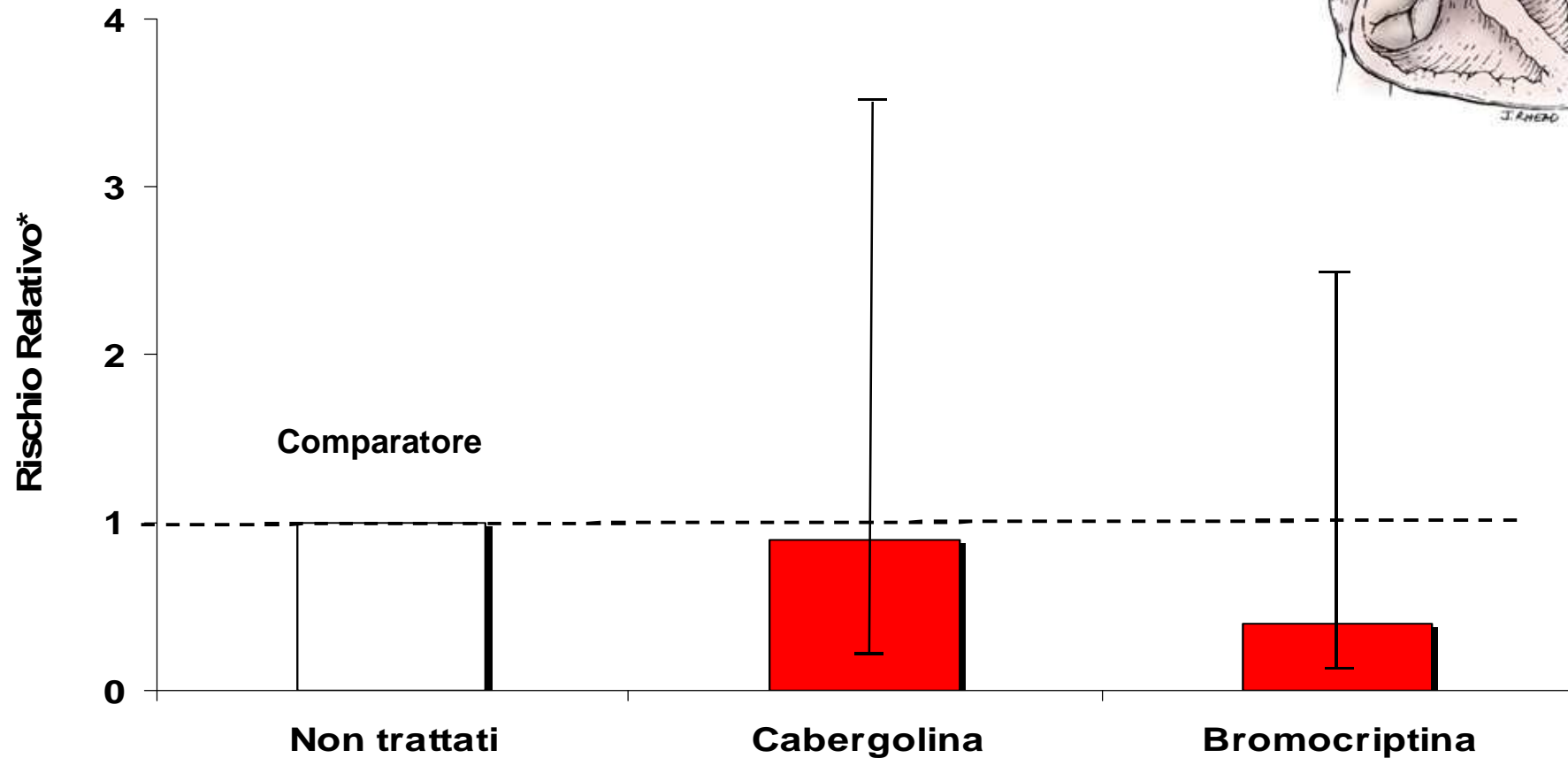
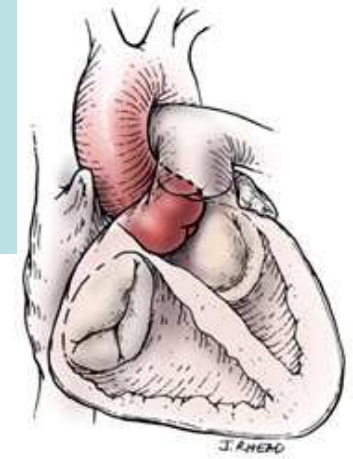
* Aggiustato per ipertensione, aritmia ed insufficienza renale cronica; 85 casi

Effetto della durata di trattamento



* Aggiustato per ipertensione, aritmia ed insufficienza renale cronica

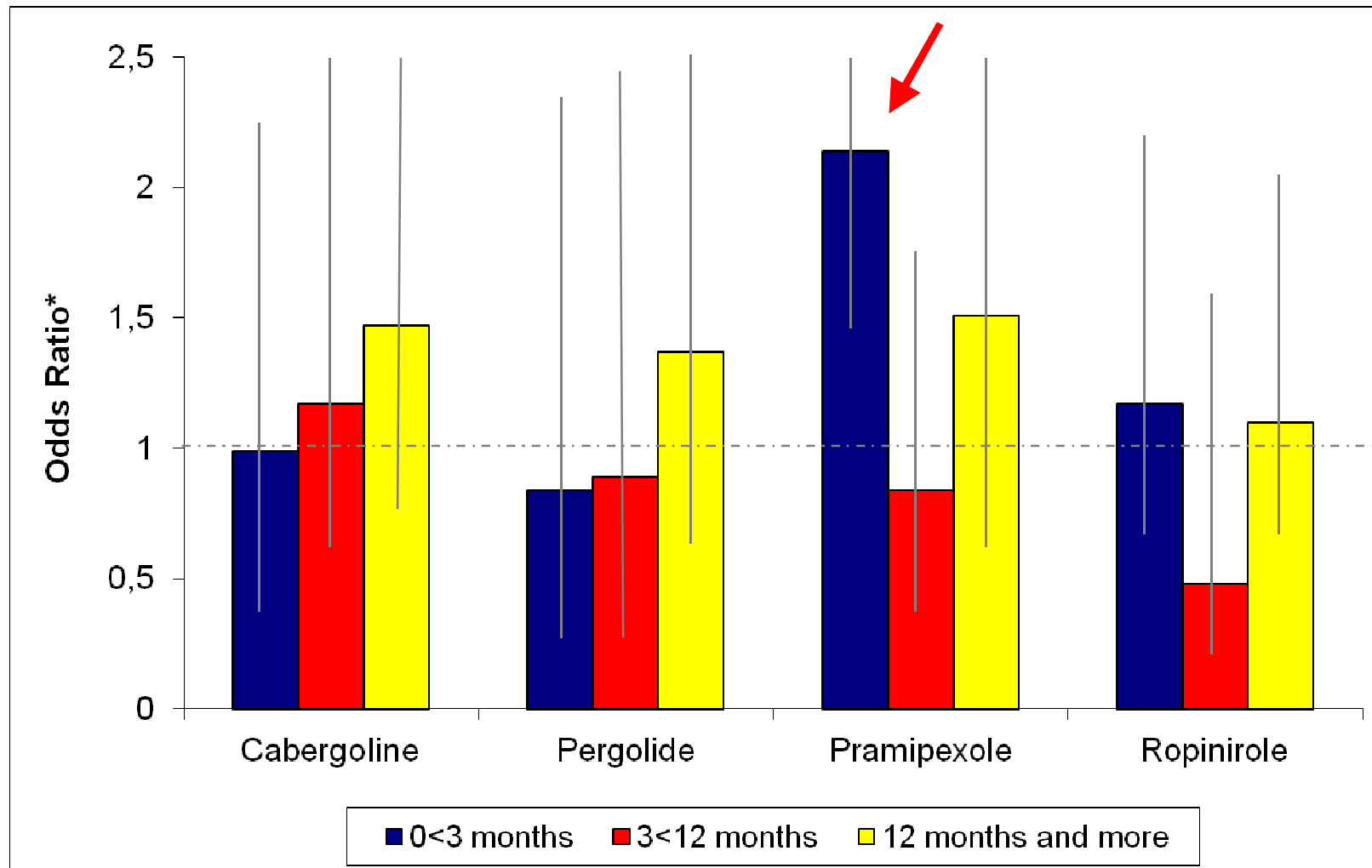
Rischio di insufficienza valvolare in pazienti con Iperprolattinemia



* Aggiustato per ipertensione e dislipidemia; 35 casi

Rischio di scompenso cardiaco in pazienti con morbo di Parkinson

Effetto della durata



*adjusted for coronary heart disease, arrhythmias, lipid metabolism disorders, chronic renal failure, dementia

FDA Drug Safety Communication: ongoing safety review of Parkinson's drug pramipexole and possible risk of heart failure

.....FDA evaluated two epidemiologic studies that suggested an increased risk of new onset heart failure with pramipexole use...

...FDA is continuing to work with drug manufacturer to clarify further the risk of heart failure with pramipexole and will update the public when more information is available.

Conclusioni

- **Banche dati sanitarie** utili nel valutare safety farmaci in pratica clinica ed effetti *risk minimization measures*
- **Validazione outcome ed analisi sensibilità** essenziali in studi su banche dati per limitare **outcome/exposure misclassification, confounding**
- **Aggregare** dati da piú database sanitari è difficile ma essenziale per studiare outcome poco frequenti
- Necessario valutare **eterogeneità** tra banche dati su pattern prescrittivo
- Gli studi di safety su banche dati possono avere un **enorme impatto** dal punto di vista regolatorio!

Grazie per l'attenzione!

Gianluca Trifirò

trifirog@unime.it

g.trifiro@erasmusmc.nl



Dpt. Medical Informatics, Erasmus Medical Center, Rotterdam – The Netherlands



Dpt. Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina