

Value of Patient-Reported Outcomes: An Industry Perspective

Ingela Wiklund, PhD, Professor
Senior Principal Scientist
Global Director Outcomes Research
AstraZeneca

The evolution of the use of PROs in clinical trials yesterday and today

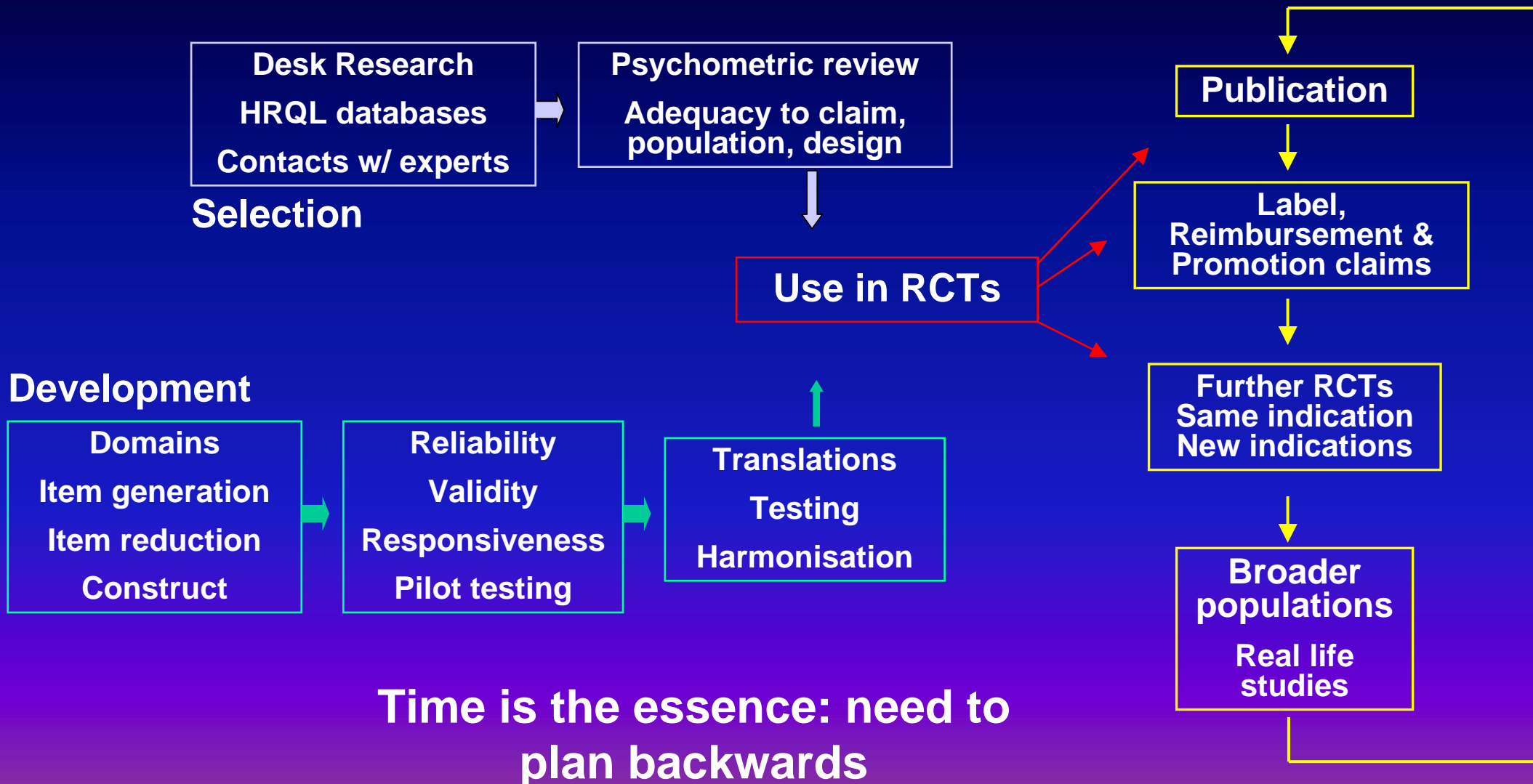
Yesterday

- Investigator compiled ad hoc tools
- No or poor validation
- "Fishing expedition"
- PROs thrown into the study as an afterthought

Today

- Items derived from patients directly
- Psychometrically well validated scientific tools
- Clear hypothesis
- Well-integrated into the study protocol from the start

Processes for the selection, development and validation of PRO measures are well standardised



A changing environment

- Improved quality of research and researchers in the PRO area in industry

Evidentiary requirements for PRO outcomes

- Well-documented rationale for the outcome and measure
- Clear objectives and hypotheses
- Reliable and valid instruments
- Appropriate observation intervals
- Adequate sample size
- A priori data analysis plan (statistical & clinical significance)
- Careful implementation
- Interpretable results relative to clinical parameters
- Full and honest disclosure
- ***No more and no less than the requirements for clinical efficacy endpoints***

Adapted from Leidy et al., Value in Health, 1999; ISOQOL, 2000; Harmonization Meeting, 2002

A changing environment

- Improved quality of research and researchers in the PRO area in industry
- **Increasing involvement *earlier* in the drug development process**

The PRO agenda is front-loaded: early planning is key



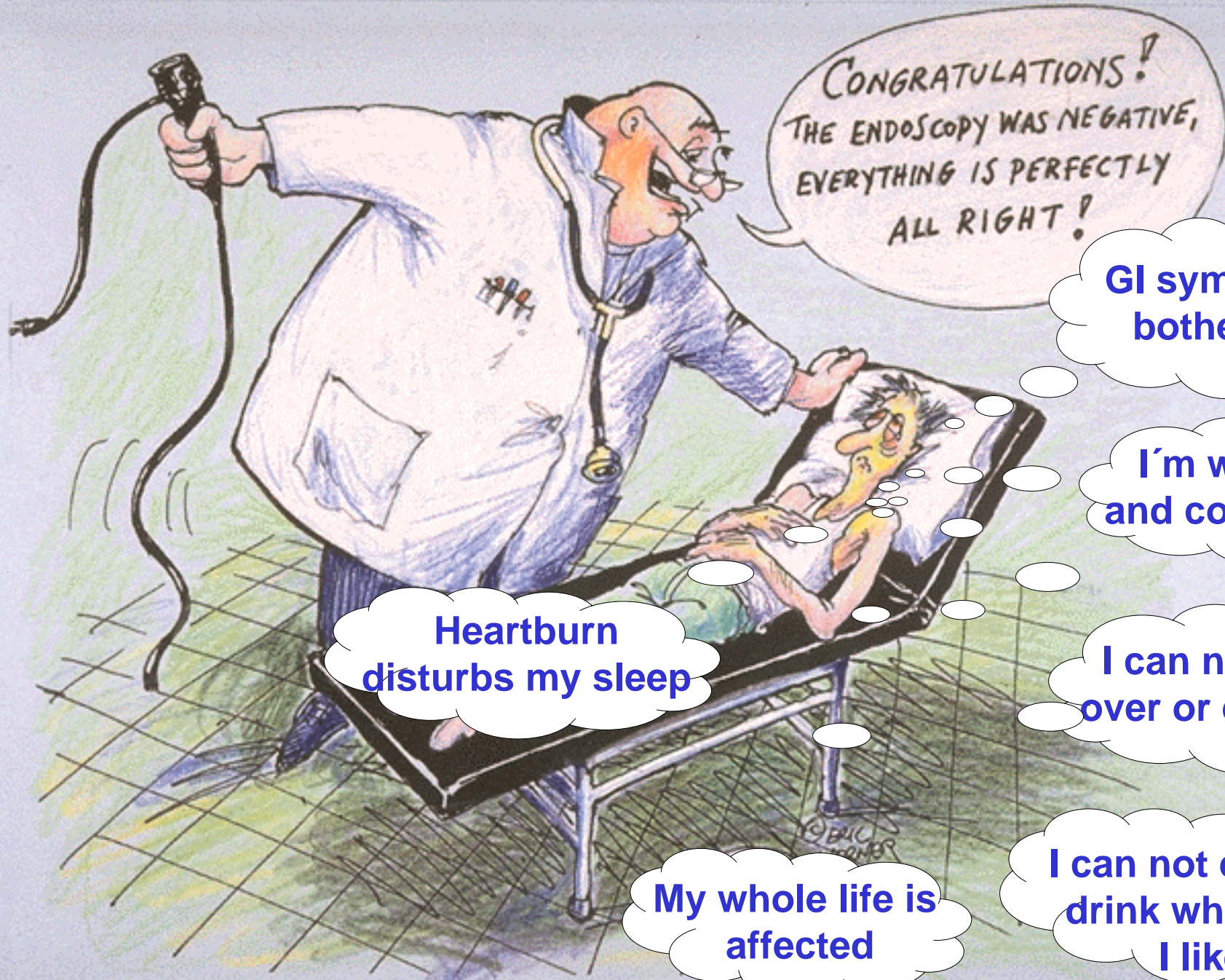
Goal: No compromise on quality, nor on development timelines

Added value of using PROs in drug development

- Burden of illness studies

Burden of illness studies - Why?

- emphasise the scope of the problem
- awareness of degree of patient suffering



CONGRATULATIONS!
THE ENDOSCOPY WAS NEGATIVE,
EVERYTHING IS PERFECTLY
ALL RIGHT!

GI symptoms
bother me!

I'm worried
and concerned

I can not bend
over or exercise

I can not eat and
drink whatever
I like

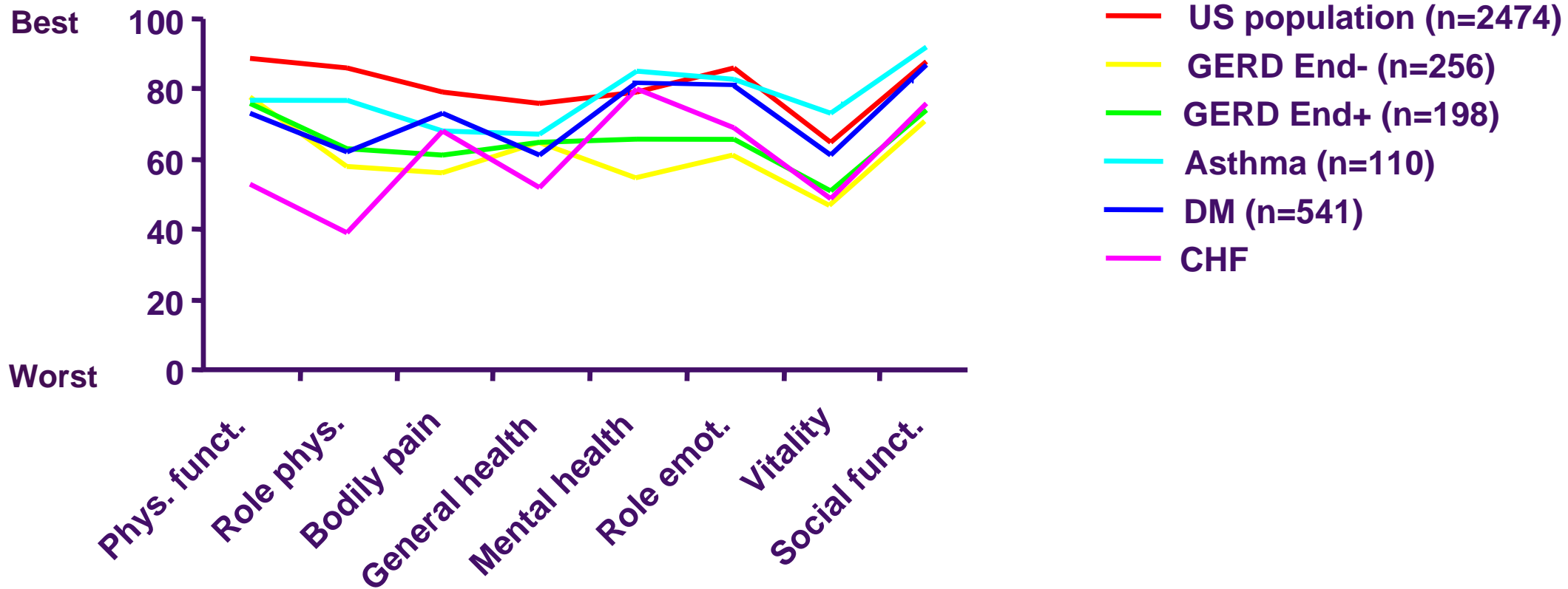
Heartburn
disturbs my sleep

My whole life is
affected

Burden of illness studies - Why?

- emphasise the scope of the problem
- awareness of degree of patient suffering
- high-light the adverse impact on patients HRQL

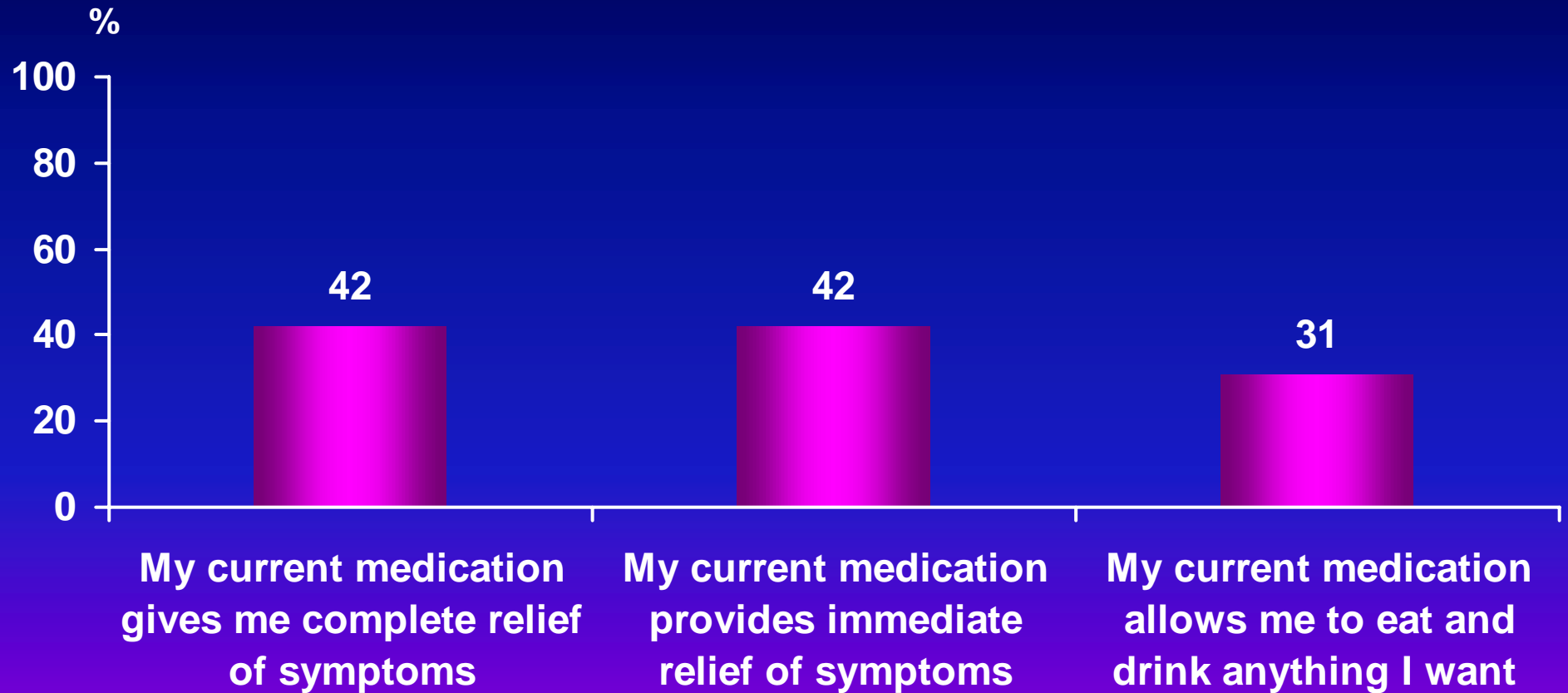
Mean SF-36 scores in GERD patients compared to US norms and to other chronic conditions



Burden of illness studies - Why?

- emphasise the scope of the problem
- awareness of degree of patient suffering
- high-light the adverse impact on patients HRQL
- focus on unmet patient needs

The gap between what patients want and reality



Added value of using PROs in drug development

- Burden of illness studies
- Facilitates dr and patient communication

Exploring the Patient Perspective (using PROs) facilitates treatment decisions

**SYMPTOMS
DISRUPT MY SLEEP,
CAN'T EAT AND DRINK,
ALWAYS TIRED,
MY WHOLE LIFE
IS AFFECTED!**

**OH, I CAN COPE WITH
MY SYMPTOMS!**

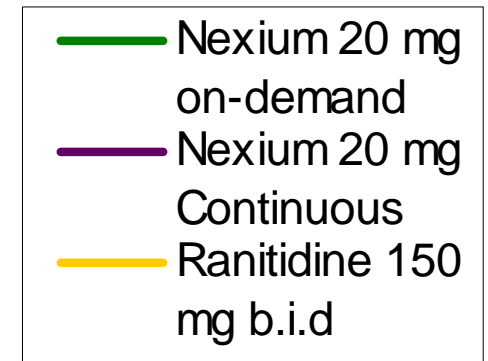
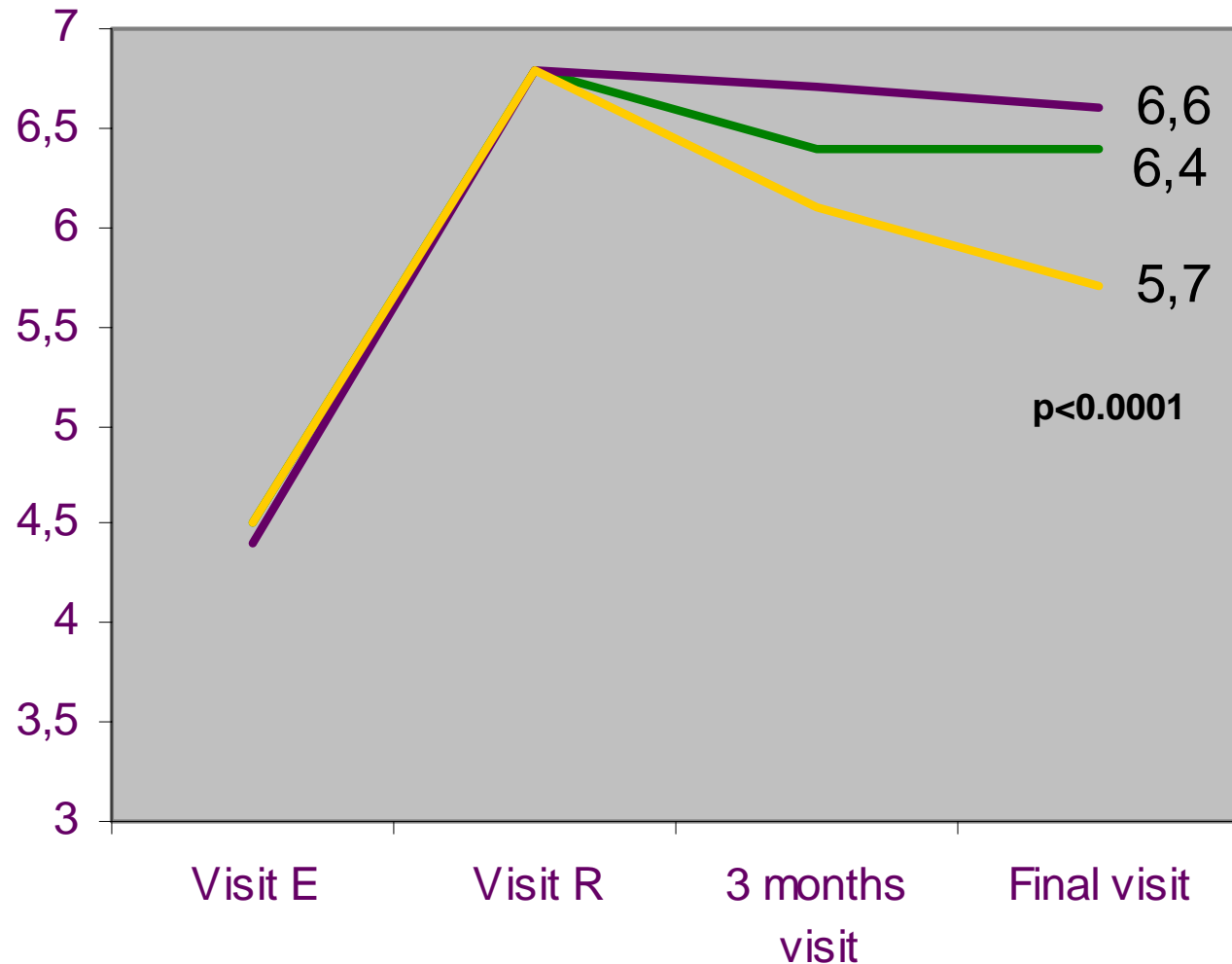
**TWO PATIENTS WITH
MODERATELY SEVERE
SYMPTOMS 2-3 DAYS PER WEEK.
- WITH THIS ADDITIONAL
INFORMATION I KNOW BETTER
HOW TO TREAT!**



Added value of using PROs in drug development

- Burden of illness studies
- Facilitates dr and patient communication
- Documentation of treatment effects

Sleep dimension scores (QOLRAD) along time



Added value of using PROs in drug development

- Burden of illness studies
- Facilitates dr and patient communication
- Documentation of treatment effects
- Predictor of treatment response

Added value of using PROs in drug development

- Burden of illness studies
- Facilitates dr and patient communication
- Documentation of treatment effects
- Predictor of treatment response
- Scientific and transparent information to customers and a strong commitment to better inform patients about the effect of new treatments using outcomes that are meaningful to them

RX

CENTOCOR, INC.



100 mg

Lyophilized Concentrate For IV Injection

Remicade[®]
(infliximab recombinant)

During the 12-week period following infusion, patients treated with REMICADE compared to placebo demonstrated **improvement in outcomes** measured by the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire.

NEW INDICATION

Induction and maintenance of remission

In patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response to conventional therapy.



NEW DOSING REGIMEN

With initial infusions at weeks 0, 2, and 6

REMICADE q 8 weeks*

Induces and maintains clinical remission^{1,2†}

The ACCENT 1 trial¹ also showed

Steroid-free remission achieved in more patients compared to placebo^{1,2§}

Improved IBDQ score—a health-related quality of life measure—compared to placebo^{1,2¶}

*Dosage: REMICADE 5 mg/kg is administered as an intravenous infusion at weeks 0, 2, and 6, and then every 8 weeks thereafter.

¹ Remission defined as Crohn's Disease Activity Index (CDAI) score <150, without crossover to another treatment due to treatment failure, treatment with medication or dosage change not allowed by protocol due to lack of efficacy or loss of response, or Crohn's disease-related surgeries.

² Results from a 1-year, randomized, multicenter, double-blind trial of REMICADE in 545 patients with moderately to severely active Crohn's disease (baseline CDAI score ≥220 and ≤400).

[§] Among patients who were receiving steroids at study entry and who received REMICADE 5 mg/kg q 8 wk, 25% (14/56) maintained clinical remission and discontinued steroids at week 54. Among patients who received a single infusion of REMICADE 5 mg/kg followed by placebo maintenance infusions, 11% (6/54) maintained clinical remission and discontinued steroids at week 54 (P=0.053).

[¶] For patients who received REMICADE 5 mg/kg q 8 wk, the median change in IBDQ score from baseline to week 54 was 21 points vs 3 points for placebo (P=0.008).

References: 1. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenster GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomized trial. *Lancet*. 2002;359:1541-1549. 2. Data on file, Centocor, Inc. 3. American Thoracic Society. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:5271-5247.



Remicade[®]
INFLIXIMAB
RECOMBINANT

contraindicated in patients with moderate or severe (NYHA Class III/IV) congestive heart failure (CHF). Also it should not be used in patients with CHF of any class at doses greater than 5 mg/kg. REMICADE should be used with caution in patients with mild CHF and should not be continued in patients who develop new symptoms of CHF or worsening symptoms of pre-existing CHF. SERIOUS INFECTIONS, FREQUENTLY DISSEMINATED OR EXTRAPULMONARY AT CLINICAL PRESENTATION, INVASIVE FUNGAL INFECTIONS, AND OTHER SERIOUS INFECTIONS, HAVE BEEN OBSERVED IN PATIENTS RECEIVING REMICADE. SOME OF THESE INFECTIONS HAVE BEEN FATAL. REMICADE SHOULD BE EVALUATED FOR LATENT TUBERCULOSIS INFECTION WITH A TUBERCULIN SKIN TEST. TREATMENT OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION SHOULD BE INITIATED PRIOR TO THERAPY WITH REMICADE.

Serious infections have occurred in patients on concomitant immunosuppressive therapy that, in addition to their disease, pose them to infections. Cases of sepsis, pneumocystosis, histoplasmosis, and listeriosis have been reported. For patients who live in regions where histoplasmosis is endemic, the benefits and risks of REMICADE should be carefully considered before REMICADE therapy.

Caution should be exercised when considering the use of REMICADE in patients with a chronic infection or a history of recurrent infection. REMICADE should not be given to patients with a clinically important, active infection. Patients should be monitored for infection while on or after treatment with REMICADE. New infections should be closely monitored. If a patient develops a serious infection, REMICADE therapy should be discontinued.

REMICADE should not be administered to patients with known hypersensitivity to any murine proteins or other component of the product. REMICADE has been associated with hypersensitivity reactions that differ in their time of onset. Urticaria, dyspnea and hypotension occurred in association with REMICADE infusion as part of an acute infusion-related symptom complex. Serious infusion reactions in anaphylaxis were infrequent. Medications for the treatment of hypersensitivity reactions (e.g., acetaminophen, antihistamines, corticosteroids and/or epinephrine) should be available for immediate use in the event of a reaction.

REMICADE and other agents that inhibit TNF have been associated in rare cases with optic neuritis, seizure and new onset or exacerbation of clinical symptoms and/or radiographic evidence of demyelinating disorders, including multiple sclerosis. Prescribers should exercise caution considering the use of REMICADE in patients with pre-existing or recent onset of central nervous system demyelinating or seizure disorders.

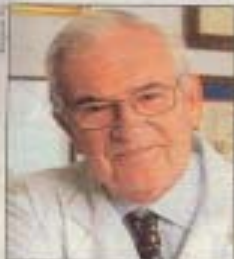
Professional resources at www.remicade.com

Please see brief summary of prescribing information on adjacent page.

How can you maximize your chances for good health care?

Patients, Know Your Rights

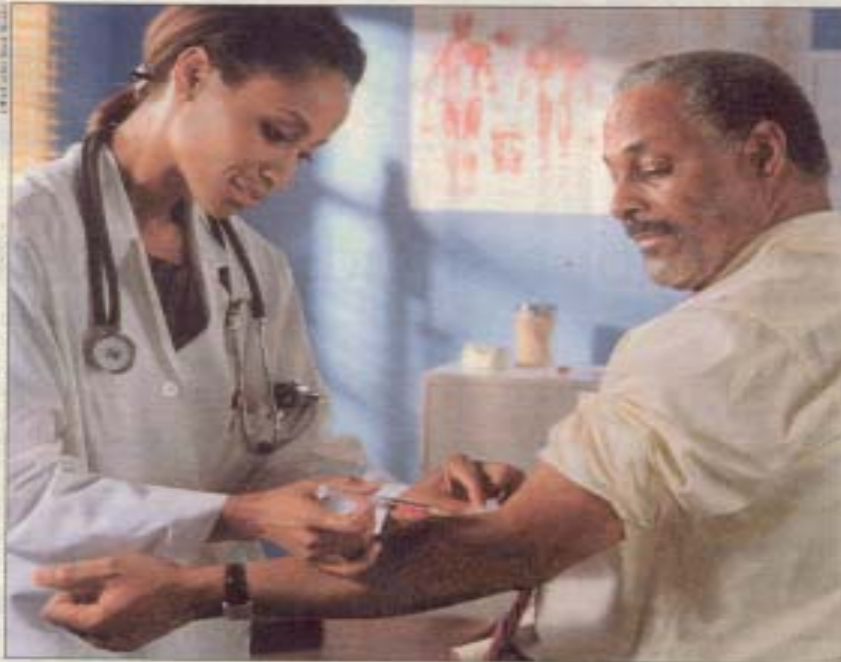
BY DR. ISADORE ROSENFELD



The importance of being fully informed about your medical condition—given the problems with America's health-care system today—cannot be overemphasized. In this article, PARADE's Health Editor spells out what patients need to know and do to get the best results from their physician, hospital and insurance provider.

THE TRUTH IS, medical care is rationed in this country. Physicians are spending less time with their patients. Many now work for insurance companies or managed-care providers who have the last word on what tests or treatments they'll pay for. You may not even be told that there are better options than what you've been offered. So now, more than ever, you're essentially on your own when it comes to protecting your health and well-being.

What can you, the patient, do to maximize your chances of getting the best care possible? Basically, you must acquire as much information as you can



A patient receives a routine blood test—a simple procedure that can detect a large number of potential medical problems so they can be treated before matters get any worse. You have the right to have the results explained to you.

or are under stress, you develop discomfort or pressure in your chest, maybe even a little pain. It lasts only a few moments and doesn't really bother you.

If you have done your homework, you know that, depending on your age and sex, you probably have angina (due to narrowing of one or more arteries in the heart). That knowledge should lead you to call your doctor, who must then take the time to listen to your description of your symptoms.

Listening is extremely important. Doctors are so pressed for time these days that they often replace the critical face-to-face interview with a printed questionnaire with "Yes" or "No" answers. That's acceptable, as long as you also are given the time to elaborate on your symptoms. In this case, the diagnosis of angina can be made from your description alone.

Your doctor must now confirm what he or she suspects. There are several steps that can be taken. The preferable options may cost more and therefore not be offered to you (depending on your insurance coverage). You should know which

about your particular illness—and insist upon your rights. One of those rights is a say in the choice of a doctor. You also should be comfortable discussing all your treatment options before making or accepting a final decision.

As we go through life, we all experience a wide range of health problems. Symptoms appear that demand explanation and action. For example, suppose you've noticed that when you walk quickly up an incline, have sex

Be prepared when visiting a doctor: Know as much as you can about your illness—and what you are entitled to.



"I'm sorry doctor, but again I have to disagree"



Bättre livskvalitet – för män med prostatabesvär

Varannan man drabbas av besvär orsakade av godartad prostataförstoring. Nu finns en effektiv och säker mikrovågsbehandling – PLFT®.

Behandlingen är poliklinisk, tar en timme och genomförs av en urolog, i ett vanligt mottagningsrum. PLFT® har i internationella kliniska studier visats vara lika effektiv som TURP, vilket gjort PLFT® till en standardbehandling vid ett flertal svenska sjukhus.

Ref. broschy 2002/0025, 2007-6

Il a toutes les qualités pour que les femmes lui soient fidèles



FEMSEFCOMB[®] 50 µg / 10 µg / 24 h, dispositif transdermique. Composition qualitative et quantitative : Dispositif de phase 1 : 1,2 mg d'estradiol hémihydraté libéré 50 µg/diurnal par 24 h. Dispositif de phase 2 : 12,5 mg d'estradiol hémihydraté et 1,5 mg de norethogestrel libérés 50 µg/diurnal et 10 µg/diurnal par 24 h. Forme pharmaceutique : Dispositif transdermique. Indications thérapeutiques : Traitement hormonal substitutif des symptômes de la carence oestrogénique de la femme ménopausée non hystérectomisée. L'expérience thérapeutique chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. Posologie : Appliquez FEMSEFCOMB[®] une fois par semaine, c'est-à-dire en remplaçant le dispositif tous les 7 jours. FEMSEFCOMB[®] est un traitement séquentiel continu, sans aucune période d'arrêt de traitement, dès que la patiente entre en dispositif, elle doit immédiatement appliquer le suivant. Chaque cycle de traitement consiste en l'application successive de deux dispositifs transdermiques contenant de l'estradiol (phase 1) puis de deux dispositifs transdermiques contenant de l'estradiol et du norethogestrel (phase 2). Ainsi, le traitement se poursuit continuellement selon le schéma suivant : un dispositif de phase 1, une fois par semaine pendant les deux premières semaines, puis un dispositif de phase 2, une fois par semaine pendant les deux semaines suivantes. Chez les femmes ménopausées ne recevant aucun traitement, le traitement peut être débuté à n'importe quel moment. Chez les femmes traitées par un THS combiné continu, le relais par FEMSEFCOMB[®] peut se faire à n'importe quel moment. Par contre, les femmes sous THS séquentiel doivent terminer le cycle de traitement en cours avant de commencer un traitement par FEMSEFCOMB[®]. Mode d'administration : La peau doit être propre, sèche, sans desquamation, ni écorchée, non grasse. Appliquez à un endroit ne présentant pas de plaie cutanée importante, par exemple les fesses ou les bras. Ne pas appliquer sur les seins ou la poitrine de base et/ou sur la nuque ou même endroit. Il est possible de se doucher ou de prendre un bain. Pour plus d'informations, consultez le dictionnaire VDR. Contre-indications : Cancer du sein connu ou antécédents de cancer du sein. Tumeur hormonale dépendante connue ou suspectée (par ex. : cancer de l'endométrium). Hépatomegaly chronique ou dyslipoprotéinémie. Accident thrombotique veineux ou artériel (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire), ou ceux des deux derniers années. Antécédents d'accident thrombotique veineux récurrent ou de maladie thrombotique connue chez une patiente non traitée par anticoagulant (voir aussi en contre-indications et précautions particulières d'emploi). Accident thrombotique veineux sévère ou récurrent. Affection hépatique sévère ou chronique, ou antécédents d'affection hépatique sévère retour à la normale des paramètres biologiques hépatiques. Hypertension artérielle connue aux prises avec ou à l'un des médicaments. Maladie cardiaque sévère et antécédents particuliers d'angor. Avant traitement, réaliser un examen général et gynécologique détaillé. Pendant toute la durée du traitement, l'estrogène doit être poligué par des examens réguliers. Les applications extérieures de l'estradiol et des progestatifs doivent être évitées en particulier chez les femmes ayant présenté certaines pathologies lors d'une grossesse ou/et THS (pour plus d'informations, consultez le dictionnaire VDR). Surveillez les patientes présentant une insuffisance cardiaque ou rénal. Le traitement

TROUBLES DE L'ERECTION

VIAGRA[®]
(sildenafil)



Une marque d'amour

DENOMINATION DU MEDICAMENT : VIAGRA[®] 25 mg ou VIAGRA[®] 50 mg ou VIAGRA[®] 100 mg, comprimés pelliculaires. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : 25 ou 50 ou 100 mg de sildenafil sous forme de sel. **(INDICATIONS THERAPEUTIQUES)** : Traitement des troubles de l'érection, ce qui correspond à l'incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection au point d'effectuer une activité sexuelle satisfaisante. Une stimulation sexuelle est requise pour que VIAGRA[®] soit efficace. VIAGRA[®] n'est pas indiqué chez la femme. **POSOLOGIE ET MANIERE D'ADMINISTRATION** : Adulte : Dose recommandée : 50 mg 4 heures avant les besoins, après une heure avant toute activité sexuelle, au maximum une fois par jour. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être portée à 100 mg ou réduite à 25 mg. Dose maximale recommandée : 100 mg. Sujet âgé, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique : débuter par 25 mg. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être portée à 50 mg ou 100 mg. Enfant : Non indiqué chez les personnes de moins de 18 ans. **CONTRE-INDICATIONS** : Administration concomitante avec des dérivés nitrés (comme le nitrate d'amyle) ou des dérivés nitroxy (sauf y compris quelle forme). Les médicaments utilisés dans le traitement des troubles de l'érection, y compris le sildenafil, ne doivent pas être utilisés chez les hommes pour qui un trouble cardiaque est diagnostiqué (troubles cardiovasculaires sévères comme un infarctus instable ou une insuffisance cardiaque grave). **Mécanismes hypotenseurs** : hypertension, syndrome aortique et anévrisme aortique, infarctus ou infarctus du myocarde, maladie coronarienne, infarctus cérébral, diabète, troubles de la conduction, infarctus du myocarde, infarctus cérébral, infarctus de la substance blanche, infarctus de la moelle épinière, infarctus de la rétine, infarctus de la rétine périphérique, infarctus de la rétine postérieure, infarctus de la rétine antérieure, infarctus de la rétine latérale, infarctus de la rétine médiale, infarctus de la rétine postérieure, infarctus de la rétine antérieure, infarctus de la rétine latérale, infarctus de la rétine médiale. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI** : Examiner la fonction cardiovasculaire des patients, dans la mesure où toute activité sexuelle comporte un risque cardiaque. Examiner attentif des patients particulièrement sensibles aux effets secondaires liés à la baisse de la pression artérielle, syndrome aortique et anévrisme aortique, infarctus ou infarctus du myocarde, maladie coronarienne, infarctus cérébral, diabète, troubles de la conduction, infarctus du myocarde, infarctus cérébral, infarctus de la substance blanche, infarctus de la moelle épinière, infarctus de la rétine, infarctus de la rétine périphérique, infarctus de la rétine postérieure, infarctus de la rétine antérieure, infarctus de la rétine latérale, infarctus de la rétine médiale. **Association avec d'autres traitements des troubles de l'érection** : non recommandée. Administration concomitante

avec de sildenafil et de minoxidil non conseillée. Prévoir également des troubles cardiovasculaires ou un infarctus aortique et anévrisme aortique. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS** : Effets du sildenafil sur d'autres médicaments : lors de l'administration concomitante d'antagonistes du CYPA2 (tels que le ticlopidogrel, l'efiphenitracène, la cimétidine) : une posologie réduite de 25 mg doit être envisagée. Les anti-acides (hydroxyde de magnésium / hydroxyde d'aluminium) en doses usuelles n'ont pas d'effet sur la biodisponibilité du sildenafil. Administration concomitante avec le ritonavir (non recommandée en contre-indication avec des dérivés de l'acétate d'acide ou des dérivés nitroxy sous réserve quelle forme). **EFFETS INDESIRABLES** : observés lors des essais cliniques (incidence $\geq 1\%$) : érythème, rougeur de la face, vertiges, nausées, dyspepsie, congestion nasale, troubles de la vision, hyperémie de la conjonctive et de l'oeil, érection prolongée, évènements cardiovasculaires graves, observés après administration : réaction d'hypersensibilité, évènements cardiovasculaires graves, infarctus du myocarde ou infarctus cérébral, infarctus de la rétine, infarctus de la rétine latérale, infarctus de la rétine médiale, infarctus de la rétine postérieure. **PRESENTATIONS ET NUMEROS AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS** : EU/19807/007 : VIAGRA[®] 25mg, 4 comprimés, EU/19807/1000 : VIAGRA[®] 25mg, 4 comprimés, EU/19807/1006 : VIAGRA[®] 50 mg, 4 comprimés, EU/19807/007 : VIAGRA[®] 50 mg, 4 comprimés, EU/19807/010 : VIAGRA[®] 100 mg, 4 comprimés, EU/19807/011 : VIAGRA[®] 100 mg, 4 comprimés. **NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : VIAGRA[®] 25 mg, 4 comprimés : 348 422.5 (AMM 1998, révisée le 10/02/2000) ; 5 comprimés : 348 422.4 (AMM 1998, révisée le 10/02/2000) ; VIAGRA[®] 50 mg, 4 comprimés : 348 428.7 (AMM 1998, révisée le 10/02/2000) ; 8 comprimés : 348 428.6 (AMM 1998, révisée le 10/02/2000) ; VIAGRA[®] 100 mg, 4 comprimés : 348 431.7 (AMM 1998, révisée le 10/02/2000) ; 8 comprimés : 348 432.3 (AMM 1998, révisée le 10/02/2000). **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : Pfizer Limited, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni. **Représentant local** : Pfizer France, 86 rue de la République, 91407 Evry Evry-les-Bains, Laboratoire Pfizer, Ivry, 91 611 10 64 56. **DATE DE MISE SUR MARCHE** : Octobre 98. Médicaments non soumis par la sécurité sociale, et agréés à l'usage des collectivités. Pour des informations complémentaires, contactez votre pharmacien. Visal, 88 rue de la République, 91407 Evry Evry-les-Bains.

Pfizer