

**Analisi e valutazione di una NDA per la sicurezza e la efficacia del trazodone : Hearing svoltosi il 5 marzo 1979. Parklane Building 5600 Fishers Lane Rockville Maryland / Psychopharmacological Drugs Advisory Committee, Department of Health, Education, and Welfare ; traduttore Dr. Angelo Carta.**

### **Contributors**

United States. Department of Health, Education, and Welfare.  
Psychopharmacological Drugs Advisory Committee  
Carta, Angelo

### **Publication/Creation**

Rome : Angelini Francesco ACRAF S.p.A., 1981.

### **Persistent URL**

<https://wellcomecollection.org/works/u78f4nkp>

### **License and attribution**

This work has been identified as being free of known restrictions under copyright law, including all related and neighbouring rights and is being made available under the Creative Commons, Public Domain Mark.

You can copy, modify, distribute and perform the work, even for commercial purposes, without asking permission.

**wellcome  
collection**

Wellcome Collection  
183 Euston Road  
London NW1 2BE UK  
T +44 (0)20 7611 8722  
E [library@wellcomecollection.org](mailto:library@wellcomecollection.org)  
<https://wellcomecollection.org>

---

# **Analisi e Valutazione di una NDA**

## **per la sicurezza e la efficacia del trazodone**

---

**Hearing svoltosi il 5 marzo 1979.  
Parklane Building 5600 Fishers Lane  
Rockville Maryland**

---

**Psychopharmacological Drugs  
Advisory Committee**

---

**Department of Health, Education,  
and Welfare**

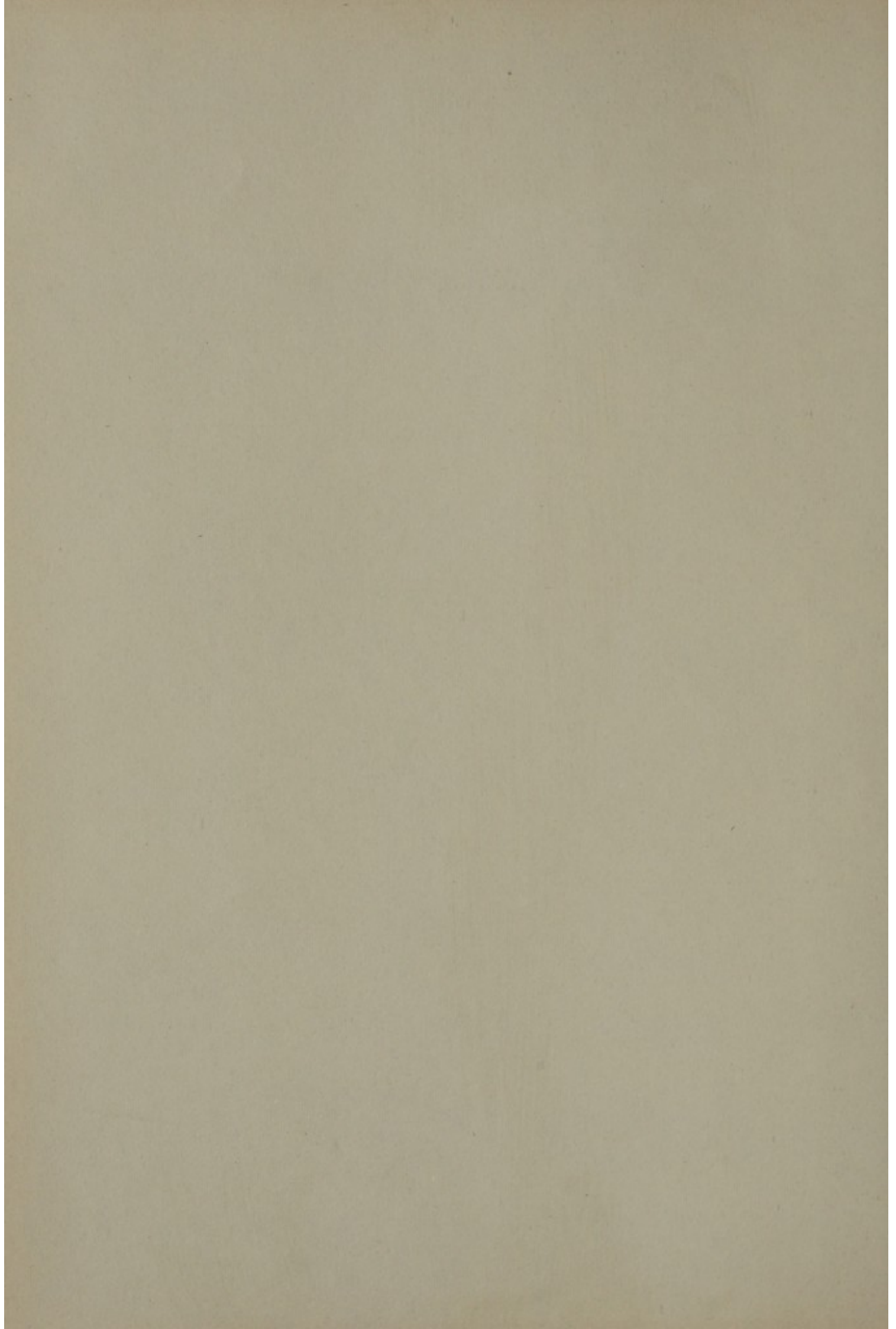
---





22502681568





---

# **Analisi e Valutazione di una NDA**

**per la sicurezza e la  
efficacia del trazodone**

---

**Hearing svoltosi il 5 marzo 1979.  
Parklane Building 5600 Fishers Lane  
Rockeville Maryland**

---

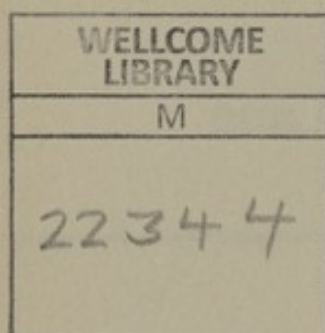
**Psychopharmacological Drugs  
Advisory Committee**

---

**Department of Health, Education,  
and Welfare**

---





## NOTA DEL TRADUTTORE

*38 personalità con diversi orientamenti culturali e con diverse caratteristiche temperamentali si sono trovate riunite nella città di Rockeville in una sala del Department of Health Education and Welfare, il giorno 5 marzo 1979, per decidere, sulla base delle conoscenze acquisite sia attraverso l'esperienza diretta, sia attraverso la lettura di una ponderosa relazione clinico-statistica circa la immissione di un nuovo farmaco in terapia: il trazodone.*

*La registrazione fedele di questo meeting costituisce un documento di singolare interesse, perché offre uno spiraglio conoscitivo oltremodo stimolante sui criteri riguardanti la approvazione di un nuovo farmaco da parte dell'Autorità Sanitaria U.S.A., criteri spesso considerati ingiustamente solo sotto il profilo di un arido iter giuridico-burocratico.*

*Nella traduzione si è voluto conservare la vivacità e la genuinità della discussione. In proposito si deve dire che il linguaggio orale, specie quando la espressività dialogica è vivacemente sollecitata da coinvolgimenti emozionali, mal sopporta la trasposizione nel linguaggio scritto.*

*Quando poi questa trasposizione viene fatta in una lingua diversa dall'originale, le difficoltà che incontra il traduttore sono indubbiamente maggiori.*

*Si è tentato, in ogni modo, di salvare la freschezza e la "verità umana" del documento, anche a costo di qualche piccola offesa al rigore lessicale, che si spera verrà giudicata veniale dal lettore, proprio in virtù della sua figura professionale di psichiatra.*

**Dr. Angelo Carta.**



## **ANALISI E VALUTAZIONE DI UNA NEW DRUG ADMISSION (NDA), PER LA SICUREZZA E L'EFFICACIA DEL TRAZODONE COME ANTIDEPRESSIVO**

Il Trazodone, sintetizzato e studiato dalle Ricerche Angelini nel 1968, è uno dei pochi farmaci realizzati in Europa nell'ultimo decennio dotato di caratteristiche idonee a superare il vaglio della F.D.A. negli U.S.A. La Mead Johnson Co., licenziataria delle A.C.R. Angelini, ha presentato alle Autorità Sanitarie U.S.A. i risultati delle indagini cliniche condotte in doppia cecità in 20 sedi cliniche, universitarie o ospedaliere, degli U.S.A.

La presente pubblicazione riguarda appunto un momento decisivo dell'iter dell'approvazione del farmaco: quello della discussione presso L'Advisory Committe al Bureau of Drugs, sezione psicofarmaci. Alla riunione sono stati invitati, come è nella prassi codificata, alcuni fra i più autorevoli esperti nel campo specifico (clinico, farmacologico, statistico-epidemiologico) e precisamente: 9 M.D. e/o Ph.D, con responsabilità di lavoro clinico, operanti in scuole psichiatriche universitarie e teaching hospitals di elevato prestigio, 1 esperto di statistica e 1 rappresentante della consumer association.

La riunione convocata dallo staff dell'F.D.A., è stata incentrata su alcuni quesiti riguardanti la sicurezza e la efficacia del Trazodone nelle indicazioni proposte. La eventuale approvazione poteva verificarsi a due livelli: livello A: farmaco che rappresenta un reale progresso nel settore terapeutico di pertinenza;

livello B: farmaco che pur non rappresentando un progresso, tuttavia offre eguali garanzie di efficacia e sicurezza rispetto a farmaci già esistenti.

Il Trazodone dopo una discussione, a tratti vivace e fortemente dibattuta, e dopo il chiarimento di alcuni aspetti statistici che erano stati contestati in prima istanza, si avvia a ottenere l'approvazione, a livello A, come antidepressivo equipotente all'imipramina nella "depressione maggiore" e all'amitriptilina nella "depressione accompagnata da ansia" e con il vantaggio rispetto ai triciclici, di un miglior margine di sicurezza.

## PARTICIPANTS

Dr. Bonnie Camp  
Magda Campbell, M.D.  
Marlene Echo Hawk, Ph.D.  
Bernice Elkin, M.D.  
John Kane, M.D.  
Douglas McNair, Ph.D.  
Dennis Murphy, M.D.  
John Overall, Ph.D.  
Judith Rapoport, M.D.  
Don Robinson, M.D.  
Robert Sprague, Ph.D.  
Robert Nelson, B.Sc.Pharm.  
Dr. Ronald Kartzinel  
Dr. Thomas Hayes  
Roger Newton, M.D.  
Robert Majewski, Ph.D.  
Dr. Linda Kessler  
Dr. Jerome Senturia  
John P. Feighner, M.D.  
Samuel Gershon, M.D.  
Barbara J. Gunther  
Anthony H. Orlando, Ph.D.  
James L. Perhach, Ph.D.  
Les A. Riblet, Ph.D.  
Mr. David Davis  
Mr. Robert Holland  
Mr. Daniel Barlencamp  
Mr. Joseph Kasin  
Mr. Alan Fisher  
Mr. John Tomlinson  
Ms. Elisabeth Smith  
Mr. Eaton  
Mr. James Cole  
Mr. Paul Weaver  
Mr. Al Herbert  
Mr. Woo  
Mr. George Sisson  
Dr. Paul Worrall



# INDICE

Preliminari . . . . .	pag. 9
PRESENTAZIONE MEAD JOHNSON . . . . .	» 13
<i>Rapporto Dr. Newton</i>	
Premessa . . . . .	» 21
Problemi di metodologia . . . . .	» 23
<b>Il trazodone nelle depressioni endogene</b>	
- Studio Dr. Feighner . . . . .	» 37
- Studio Dr. Fabre . . . . .	» 41
- Studio Dr. Small . . . . .	» 43
- Studio policentrico . . . . .	» 45
Effetti collaterali . . . . .	» 51
<b>Il trazodone nelle depressioni nevrotiche</b>	
- Studio Dr. Rickels . . . . .	» 53
- Studio Dr. Goldberg e Dr. Finnerty . . . . .	» 59
Ancora sugli effetti collaterali . . . . .	» 63
<b>Deduzioni conclusive</b>	
- Sulla efficacia . . . . .	» 67
- Sulla sicurezza del trazodone (e su di un caso di overdose) . . . . .	» 67
Conclusioni Dr. Majewski . . . . .	» 69
Discussione . . . . .	» 71

## VALUTAZIONE DA PARTE DELLA F.D.A.

### *Relazione Dr. Kessler*

Rilievi sui criteri diagnostici . . . . .	» 93
Rilievi sul pooling dei dati . . . . .	» 97
Questioni di dosaggio . . . . .	» 105
Rispetto del protocollo . . . . .	» 107
Farmaci concomitanti . . . . .	» 115
Problemi inerenti le analisi split-plot . . . . .	» 117

### *Relazione Dr. Murphy*

Efficacia in confronto ai tricyclici e al placebo . . . . .	» 128
Componente ansiolitica e possibilità di rilievo dell'azione entro i 7 giorni . . . . .	» 129
Interrelazione efficacia - dosaggio - effetti collaterali . . . . .	» 130



<b>Discussione</b> . . . . .	pag. 132
Dr. Kessler - Rilievo obiettivo della precocità dell'azione . . . . .	» 133
Dr. Newton - Possibile spiegazione di apparenti discrepanze - Rilevanza clinica e significatività statistica . . . . .	» 135
Dr. Gershon - In merito alle categorie diagnostiche . . . . .	» 136
Dr. Feighner:	
– Chiarimento sull'associazione di clordiazepassido e su altre presunte violazioni di protocollo . . . . .	» 138
– Assenza di viraggio nei "pazienti trazodone" verso la fase maniacale . . . . .	» 141
Profilo endogeno e profilo nevrotico in rapporto ai criteri di ammissione dei pazienti ai gruppi sperimentali . . . . .	» 141
Gravità della depressione e incidenza di imipramina – non responsività Dr. McNair - Dr. Feighner) . . . . .	» 146

**Relazione Dr. Senturia**

Critiche e rilievi su questioni di metodologia statistica . . . . .	» 149
Commenti sul protocollo . . . . .	» 151
Commenti sulle analisi . . . . .	» 153
<b>Discussione</b> . . . . .	» 161
– Dr. Overall - Diversità tra psichiatri come fattore random statisticamente ponderabile . . . . .	» 162
– Insorgenza di effetti "al giorno sette". Analisi alternative . . . . .	» 163
– Problema del "wash-out" . . . . .	» 166
– Maggiore tolleranza di trazodone vs triciclico; suo più elevato indice di significatività nei pazienti anziani . . . . .	» 168
– Analisi su variabili singole o su gruppi di variabili? . . . . .	» 169
– Significato clinico della significatività statistica . . . . .	» 170
– Difficoltà discriminative nei casi di mix di agitazione e ritardo psicomotorio . . . . .	» 172

**DISCUSSIONE CONCLUSIVA**

– Sulla dimostrazione di sicurezza ed efficacia del trazodone nelle indicazioni previste . . . . .	» 176
– Questioni procedurali . . . . .	» 178
– Proposta di mozione . . . . .	» 181
– "Depressione maggiore" e "depressione accompagnata da ansia" come terminologia alternativa a "depressione endogena" e "depressione nevrotica" . . . . .	» 183
– Attestazione generale di sicurezza ed efficacia del trazodone come antidepressivo . . . . .	» 185
– Scelta degli studi a supporto della dimostrazione di sicurezza ed efficacia . . . . .	» 188
– Mozione conclusiva . . . . .	» 204



*La riunione ha avuto inizio alle ore 9 presieduta dalla Dr.ssa Bonnie Camp, di Chairperson.*

## **Preliminari**

*Dr. CAMP: Buongiorno a tutti. Penso che si possa incominciare. Mi sentite in fondo? Non c'è amplificazione. Vi pregherei di parlare a voce alta per fare in modo di essere sentiti. Desidero dare il benvenuto a tutti. Penso si possa incominciare col presentare i membri del Comitato. Iniziamo da Lei e facciamo il giro.*

*Dr. HAYES: Tom Hayes, Sezione Psicofarmaci*

*Dr. MURPHY: Dennis Murphy, NIMH*

*Dr. OVERALL: John Overall, Università del Texas, Houston*

*Dr. RAPOPORT: Judith Rapport, NIMH*

*Dr. ROBINSON: Donald Robinson, Università di Marshall*

*Dr. SPRAGUE: Robert Sprague, Università dell'Illinois*

*Dr. ECHO HAWK: Marlene Echo Hawk, Università dell'Oklahoma, Scienze sanitarie*

*Dr. MCNAIR: Doug McNair, Scuola Medica dell'Università di Boston*

*Dr. KANE: John Kane, LIJ-Hillside*

*Dr. ELKIN: Bernice Elkin, medico psichiatra privato, Casper, Wyoming*

*Dr. CAMPBELL: Magda Campbell, NYU*

*Dr. KESSLER: Linda Kessler, FDA*

*Mr. NELSON: Bob Nelson, Divisione Neuropsicofarmaci*

The meeting was convened pursuant to notice at 9:00 a.m., Bonnie Camp, M.D., Ph.D., Chairperson, presiding.

## **Proceedings**

Dr. CAMP: Good morning, everybody. I think we will get started. There is no amplification. Can you hear me in the back? I will ask everyone to speak up if you will, for another bout at trying to be heard. I would like to welcome you all. And I think we will start out by introducing Committee members. Maybe we could start with you and just go around.

Dr. HAYES: Tom Hayes, Psychopharm Unit.

Dr. MURPHY: Dennis Murphy, WIMH.

Dr. OVERALL: John Overall, University of Texas, Houston.

Dr. RAPOPORT: Judith Rapoport, WIMH.

Dr. ROBINSON: Donald Robinson, Marshall University.

Dr. SPRAGUE: Robert Sprague, University of Illinois.

Dr. ECHO HAWK: Marlene Echo Hawk, University of Oklahoma, Health Sciences.

Dr. MCNAIR: Doug McNair, Boston University Medical School.

Dr. KANE: John Kane, LIJ-Hillside.

Dr. ELKIN: Bernice Elkin, private practice of psychiatry, Casper, Wyoming.

Dr. CAMPBELL: Magda Campbell, NYU.

Dr. KESSLER: Linda Kessler, FDA.

Dr. NELSON: Bob Nelson, Division of Neuropharmacological Drug Products.





*Dr. KARTZINEL: Ron Kartzinel, F.D.A.*  
*Dr. CAMP: Sono Bonnie Camp. Anche i nostri Ospiti sono pregati di presentarsi. Cominciamo da Lei.*  
*Dr. PERHACH: Jim Perhach, Mead Johnson*  
*Dr. RIBLET: Les Riblet, Mead Johnson*  
*Dr. ORLANDO: Tony Orlando, Mead Johnson*  
*Ms. GUNTHER: Barbara Gunther, Mead Johnson*  
*Dr. FEIGHNER, Dr. John Feighner, Centro Psichiatrico di San Diego*  
*Dr. NEWTON: Dr. Newton, Mead Johnson*  
*Dr. GERSHON: Sam Gershon, NYU*  
*Dr. MAJEWSKI: Bob Majewski, Mead Johnson*  
*Mr. DAVIS: David Davis, FDA*  
*Mr. HOLLAND, Bob Holland, FDA*  
*Mr. BARLENCAMP: Dan BARLENCAMP, Hoffman Roche*  
*Mr. KASIN: Joe Kasin, SAF*  
*Mr. FISHER: Alan Fisher*  
*Mr. TOMLINSON: John Tomlinson, Laboratori Abbott*  
*Ms. SMITH: Betty Smith*  
*Mr. EATON: Mr. Eaton, Sandoz*  
*Mr. COLE: Jim Cole, FDA*  
*Mr. WEAVER: Paul Weaver, FDA*  
*Mr. HERBERT: Al Herbert, Mead Johnson*  
*Ms. WOO: Ms. Woo, FDA*  
*Mr. SISSON: George Sisson, Mead Johnson*  
*Dr. WORRALL: Paul Worrall, Mead Johnson*  
*Dr. CAMP: mi sembra di aver capito che non ci sono dichiarazioni, per cui possiamo proseguire e passare all'esame del trazodone. I dr.ri Majewski e Newton ne fanno la presentazione per la loro società.*

*Dr. KARTZINEL: Ron Kartzinel, FDA.*  
*Dr. CAMP: I am Bonnie Camp. Maybe we could also have our visitors introduce themselves. Let's start with you.*  
*Dr. PERHACH: Jim Perhach, Mead Johnson.*  
*Dr. RIBLET: Les Riblet, Mead Johnson.*  
*Dr. ORLANDO: Tony Orlando, Mead Johnson.*  
*Ms. GUNTER: Barbara Gunther, Mead Johnson.*  
*Dr. FEIGHNER: Dr. John Feighner, Psychiatry Center in San Diego.*  
*Dr. NEWTON: Dr. Newton, Mead Johnson.*  
*Dr. GERSHON: Sam Gershon, NYU.*  
*Dr. MAJEWSKI: Bob Majewski, Mead Johnson.*  
*Mr. DAVIS: David Davis, FDA.*  
*Mr. HOLLAND: Bob Holland, FDA.*  
*Mr. BARLENCAMP: Dan Barlencamp, Hoffman Roche.*  
*Mr. KASIN: Joe Kasin, SAF.*  
*Mr. FISHER: Alan Fisher.*  
*Mr. TOMLINSON: John Tomlinson, Abbott Laboratories.*  
*Ms. SMITH: Betty Smith.*  
*Mr. EATON: Mr. Eaton, Sandoz.*  
*Mr. COLE, Jim Cole, FDA.*  
*Mr. WEAVER: Paul Weaver, FDA.*  
*Mr. HERBERT: Al Herbert, Mead Johnson.*  
*Ms. WOO: Ms. Woo, FDA.*  
*Mr. SISSON: George Sisson, Mead Johnson.*  
*Dr. WORRALL: Paul Worrall, Mead Johnson.*  
*Dr. CAMP: I understand there are no announcements. Is that correct? So I believe we can go ahead and start with a review of trazodone. I believe Dr. Majewski and Dr. Newton are going to present for the company.*





## PRESENTAZIONE MEAD JOHNSON

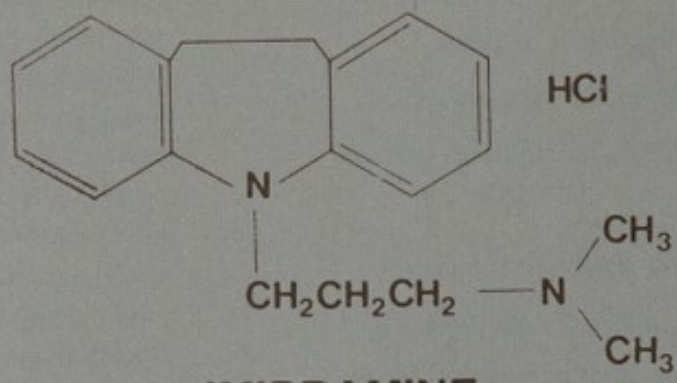
*Dr. Majewski – Buongiorno, signori e signore. La Mead Johnson è lieta di partecipare all'odierna rassegna dell'applicazione del nostro nuovo farmaco antidepressivo, il trazodone idrocloridrato. La nostra presentazione consiste soprattutto nell'esame degli esperimenti clinici della Mead Johnson, società patrocinante, che convalidano le nostre asserzioni sulla sicurezza e l'efficacia della sostanza come agente antidepressivo.*

*Il Dr. Roger Newton, direttore del Reparto Ricerche Mediche alla Mead Johnson, ve li illustrerà; introduco la sua rassegna esponendo alcuni fatti relativi ai primi sviluppi della sostanza in Europa. La nostra esposizione occuperà circa un'ora e un quarto.*

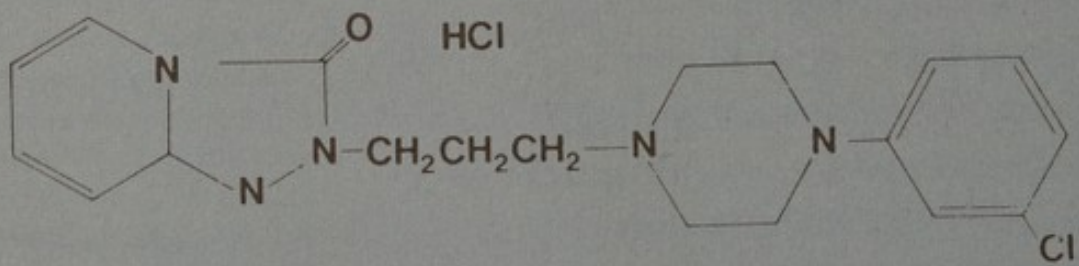
*Prima di cominciare, desidero presentare altre persone che si trovano con noi oggi durante la parte informale del convegno: Dr. John P. Feighner, professore associato di Psichiatria all'Università di California, scuola medica di San Diego e ricercatore clinico del trazodone; Dr. Richard J. Finnerty, Psicologo clinico presso l'Ospedale di Stato di Boston, che non so se sia qui; Dr. Sam Gershon, professore di Psichiatria presso il Centro Medico dell'Università di New York, Scuola di Medicina, anche lui ricercatore clinico del trazodone e consulente della Mead*

Dr. MAJEWSKI: Good morning, ladies and gentlemen. Mead Johnson and Company is pleased to participate in today's review of our new drug application for the antidepressant, trazodone hydrochloride. Our presentation will consist principally of a review of the Mead Johnson sponsored clinical trials, which support our claims of safety and efficacy of the drug as an antidepressant agent. This will be presented by Dr. Roger Newton, Director of Medical Research at Mead Johnson Pharmaceuticals. And I will preface Dr. Newton's review with some facts regarding the early development of the drug in Europe. Our presentation should take approximately one hour and fifteen minutes. Before we begin, I would like to acknowledge the presence of other individuals who are here today with us to participate during the informal part of the meeting: Dr. John P. Feighner, associate professor of psychiatry, University of California, San Diego Medical School, and trazodone clinical investigator; Dr. Richard J. Finnerty, clinical psychologist, Boston State Hospital – I do not know if Dr. Finnerty is here – Dr. Sam Gershon, professor of psychiatry, New York University Medical Center, School of Medicine, also trazodone clinical investigator and Mead Johnson





**IMIPRAMINE  
HYDROCHLORIDE**



**TRAZODONE HCl**

Johnson; Miss Barbara J. Gunther esperta di statistica del settore progettazioni della Mead Johnson; Dr. Antony Orlando, Direttore di Scienze statistiche alla Mead Johnson; Dr. James L. Perhach, tossicologo alla Mead Johnson; e il Dr. Les A. Riblet, Farmacologo CNS della Mead Johnson.

Trazodone cloridrato è il nome adottato qui negli USA per designare uno psicofarmaco originale sintetizzato dalla Società Francesco Angelini di Roma (Italia).

È una sostanza chimicamente diversa dai tricyclici correnti e da qualsiasi altro degli agenti psicotropi attualmente sul mercato in America.

Posso avere la prima diapositiva (diap. 1), per favore?

La struttura in alto è l'imipramina idrocloridrato, che è rappresentativa di una categoria di agenti antidepressivi conosciuti come tricyclici. Il termine tricyclico, come molti sanno, indica quella categoria di composti che hanno la caratteristica di contenere nella propria molecola tre strutture cicliche o ad anello.

Il trazodone idrocloridrato presenta la seguente struttura.

È un derivato del benzotriazolo-triazolone, se volete, sprovvisto del sistema tricyclico.

Poiché queste diapositive sono state fatte piuttosto in fretta vi debbo avvertire che c'è un doppio legame mancante proprio qui.

Il trazodone presenta inoltre un profilo farmacologico che lo rende dissimile da qualsiasi tipo di psicofarmaco conosciuto. Il primo rapporto farmacologico di questa sostanza fu pubblicato dal Prof. Silvestrini nel 1966.

consultant; Ms. Barbara J. Gunther, Mead Johnson project statistician; Dr. Anthony Orlando, Mead Johnson director of statistical sciences; Dr. James L. Perhach, Mead Johnson toxicologist; and Dr. Les A. Riblet, Mead Johnson CNS pharmacologist. Trazodone hydrochloride is a United States adopted name for a drug substance originally synthesized and developed by the Francesco Angelini Company in Rome, Italy. It is a drug substance which is chemically unlike the current tricyclics or for that matter any of the psychotropic agents presently marketed in the United States. May I have the first slide, please? The top structure here is imipramine hydrochloride. It is representative of a class of antidepressant agents known as the tricyclics. The term tricyclics, as many of you know, is a designation for this class which describes or has the characteristics of having these three rings, fused rings, present in the molecule. Trazodone hydrochloride is the structure below. It is a benzotriazolo - triazolone, if you will - derivative, and is devoid of the tricyclic system. There is, for your information, a double bond missing right here. These slides were made in a rather hurried fashion.

Trazodone also has a pharmacological profile that does not fit that associated with any of the known psychotropic drug



A SUMMARY OF ANIMAL PHARMACOLOGY OF TRAZODONE

- 1) No anticholinergic activity.
- 2) No MAO inhibition.  
Peripheral  $\alpha$ -adrenergic blockade.
- 3) Peripheral anti-serotonin blockade.
- 4) Centrally blocks reuptake of serotonin by the synaptosomes and also potentiates the action of 5 hydroxy-tryptophan (5HTP).
- 5) Has little or no effect centrally on dopamine or norepinephrine.
- 6) No change in cardiac conduction.

Diap. 2

*Il rapporto ed i risultati degli studi successivi diedero impulso allo studio dell'azione psicotropa del trazodone nell'uomo.*

*La seconda diapositiva (diap. 2) ci dà un quadro riassuntivo della farmacologia animale del trazodone.*

*Il trazodone non ha attività anticolinergica e non inibisce le MAO. Esso esplica una attività alfa-adrenolitica e anti-serotoninica periferica. Blocca centralmente la ricaptazione della serotonina da parte dei sinaptosomi e potenzia la azione del 5-idrossi triptofano. Ha scarso o nullo effetto centralmente sulla dopamina o sulla noradrenalina, come pure sulla conduzione cardiaca.*

*Fin dal 1968 lo studio del trazodone è stato condotto intensivamente sia in Europa che in Canada, sperimentato su più di 2.000 pazienti con dosi orali fino a 1.200 mg per giorno e per periodi sino a 6 mesi.*

*Parecchie centinaia di malati sono stati sottoposti al trattamento durante lo studio dei suoi effetti sugli stati depressivi, condotto in più di 43 sedi cliniche.*

*Numerose (oltre 147) sono anche le relazioni pubbliche sulle indagini cliniche condotte all'estero.*

*Da tutto ciò è risultato che il trazodone è uno psicofarmaco d'elezione per il trattamento delle depressioni.*

*La mancanza di attività anticolinergica e anti MAO, i minimi effetti collaterali, la buona tolleranza anche in malati anziani o schizofrenici, ne fanno un interessante nuovo agente terapeutico con azione a rapida insorgenza.*

classes. The first pharmacologic report of this drug was published by Professor Silvestrini in 1966. That report and the results of subsequent study provided the impetus to study the psychotropic action of trazodone in man.

A summary of the animal pharmacology of trazodone is shown on the next slide.

Trazodone has no anticholinergic activity. It has no MAO inhibition. But it does have a peripheral alpha-adrenergic activity. It has a peripheral anti-serotonin activity. It centrally blocks re-uptake of serotonin by the synaptosomes, and also potentiates the action of 5-hydroxytryptophan. It has little or no effect centrally on dopamine or norepinephrine. And it does not have any significant effect on cardiac conduction. Since 1968, trazodone has been studied extensively in European clinics and in Canada. It has been evaluated in over 2000 patients, using oral doses of up to 1200 milligrams per day for periods of up to six months. It has been studied in depressive states in over 43 clinical studies, involving several hundred patients. Over 147 reports related to foreign clinical investigations of trazodone have been published. And the overall results show that trazodone is an active psychopharmacologic agent, especially useful in the treatment of depression.

In addition, trazodone was shown to have characteristics which made it an attractive new therapeutic agent. These characteristics include no anticholinergic or MAO inhibition. Minimal side effects. It was well-tolerated in geriatric and schizophrenic patients. And it has a rapid onset of action.





*Sul mercato italiano fin dal 1972, il trazodone viene attualmente venduto in 18 paesi, il che è indicativo nel notevole uso medico del prodotto, che è stato riferito come sostanza clinicamente efficace, priva di qualsiasi imprevedibile effetto collaterale o di rischi non controllabili.*

*Vorrei ora mostrarvi gli studi clinici condotti alla Mead Johnson, secondo le direttive del dipartimento Food and Drugs, per la valutazione clinica degli psicofarmaci, che forniscono la prova della sicurezza ed efficacia del trazodone nel trattamento delle depressioni. La Mead Johnson ha portato a termine quindici ricerche sulle depressioni endogene, esaminando un totale di 379 pazienti e tre ricerche sulle depressioni nevrotiche, esaminando un totale di 472 pazienti. Vi sono inoltre due ricerche a lungo termine che si stanno attualmente effettuando su un totale di 77 pazienti. Le relazioni interne di questi studi sono incluse nella domanda del nostro nuovo farmaco.*

*Ora il Dr. Roger Newton illustrerà per voi i nostri dati altamente probativi dell'efficacia del prodotto.*

*Per prima cosa, farà un resoconto sommario dei tre studi sulle depressioni endogene condotti dalla Mead Johnson, che noi consideriamo cardinali, passando quindi all'esame della nostra ricerca policentrica, comprendente 10 dei nostri studi sulla depressione endogena. Ogni ricerca dello studio di gruppo, compresi i tre studi cardinali, è stata fatta da due gruppi di ricercatori che hanno lavorato in parallelo, ma in doppia cecità, adottando come controllo imipramina e placebo. Le ricerche sono state condotte su pazienti ricoverati in ospedale per depressione di tale entità da richiedere continue cure e osservazione costante.*

Trazodone was first marketed in Italy in 1972. At the present time, it is marketed in 18 countries. This represented substantial clinical use of the product which has been reported as clinically effective and devoid of any unanticipated side effects or unusual hazards.

I would like now to draw your attention to the Mead Johnson sponsored clinical studies. These studies conform to the Food and Drug Administration guidelines for the clinical evaluation of antidepressant drugs. And further, they provide substantial evidence for the safety and efficacy of trazodone in the treatment of depression. Mead Johnson has completed 15 studies in endogenous depression, involving a total of 379 patients, and three studies in neurotic depression, involving a total of 472 patients. Also it has two long-term studies which are presently ongoing. These involve a total of 77 patients. Interim reports of these studies are included in our new drug application.

At this time, Dr. Roger Newton will review for you our primary evidence for efficacy. First, he will summarize three of Mead Johnson's endogenous depression studies, which we consider to be pivotal. Following this, he will then review our composite study, which includes ten of our endogenous studies. All of these studies in this composite, including the three pivotal studies, were double blind, parallel group, imipramine and placebo controlled. They used hospitalized patients suffering from endogenous depression of such severity that continuous observation was





*Infine il Dr. Newton analizzerà due dei nostri studi su depressioni nevrotiche trattate con il trazodone. Si tratta di studi condotti su pazienti ambulatoriali, in doppia cecità, utilizzando come controllo amitriptilina e placebo.*

*A questo punto, desidero presentarvi il Dr. Newton del Centro Ricerche Mediche della Mead Johnson Farmaceutica.*

---

considered essential. Finally, Dr. Newton will review two of our studies which evaluate trazodone in the treatment of neurotic depression. These were double blind, parallel group, designed outpatient studies with amitriptyline and placebo controls. At this time, I would like to present Dr. Roger Newton of the Medical Research at Mead Johnson Pharmaceuticals.

---

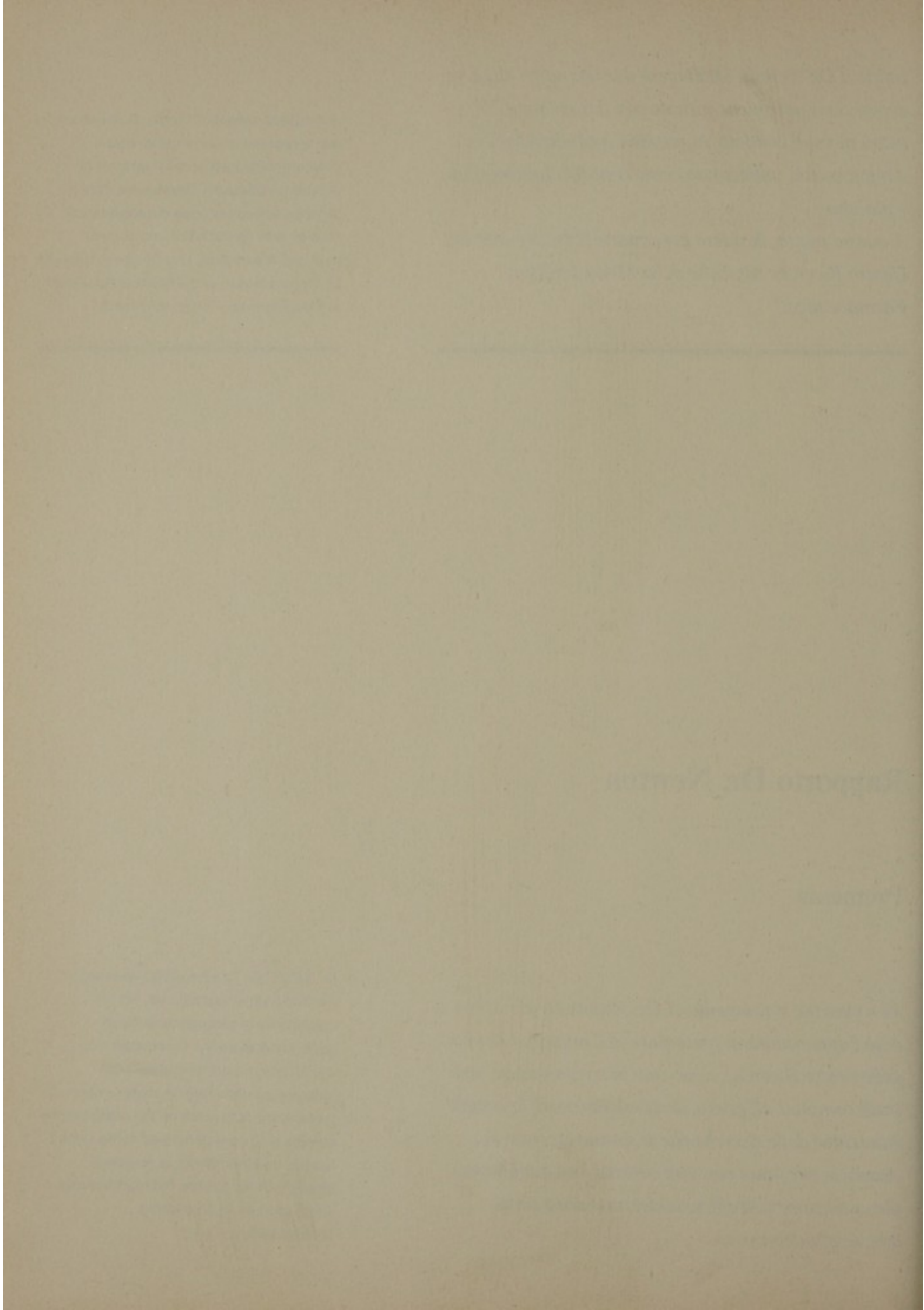
## **Rapporto Dr. Newton**

### **Premessa**

*Vi ringrazio, unitamente al Dr. Majewski, per averci dato l'opportunità di presentare al Comitato i risultati delle nostre Ricerche; dopo una breve premessa sugli studi compiuti all'estero, desidero illustrare la attuale situazione delle ricerche che si stanno facendo in America, per finire con una concisa, ma qualificante, dimostrazione dell'efficacia del trazodone come agente antidepressivo.*

Dr. NEWTON: Thanks, Bob. I want to join Dr. Majewski in thanking you for the opportunity to present our data on trazodone before the Committee. In my presentation, I will first make a few comments on the foreign studies, second, make a few comments on the design of the studies that were performed in the United States, and then thirdly, a very brief highlight of the studies that demonstrate that trazodone is an effective antidepressant.





*Come ha indicato il Dr. Majewski, il trazodone è un nuovo composto chimico, non riferibile agli psicofarmaci in commercio. È stato estensivamente studiato all'estero, in genere nel campo della depressione, ed è stato caratterizzato come efficace in tutti i tipi di depressione, con potenza pari a quella dei composti triciclici.*

*I suoi effetti collaterali sono trascurabili, come pure quelli anticolinergici.*

*Consente un precoce sollievo dei sintomi. Nelle ricerche condotte in Europa, il dosaggio varia da 300 a 600 milligrammi; il che significa che vi era un rapporto presumibile di circa 2 a 1, fra il trazodone e i triciclici.*

*Queste caratteristiche ci hanno spinto ad interessarci al trazodone, compiendo un supplemento di indagini rispetto a quello che era stato fatto all'estero e che forniva elementi di informazione non del tutto sufficienti per l'applicazione del nuovo medicinale, benché la maggior parte delle esperienze fossero ben controllate.*

## **Problemi di metodologia**

*Mi sia consentito di descrivere il piano sperimentale per gli studi in USA.*

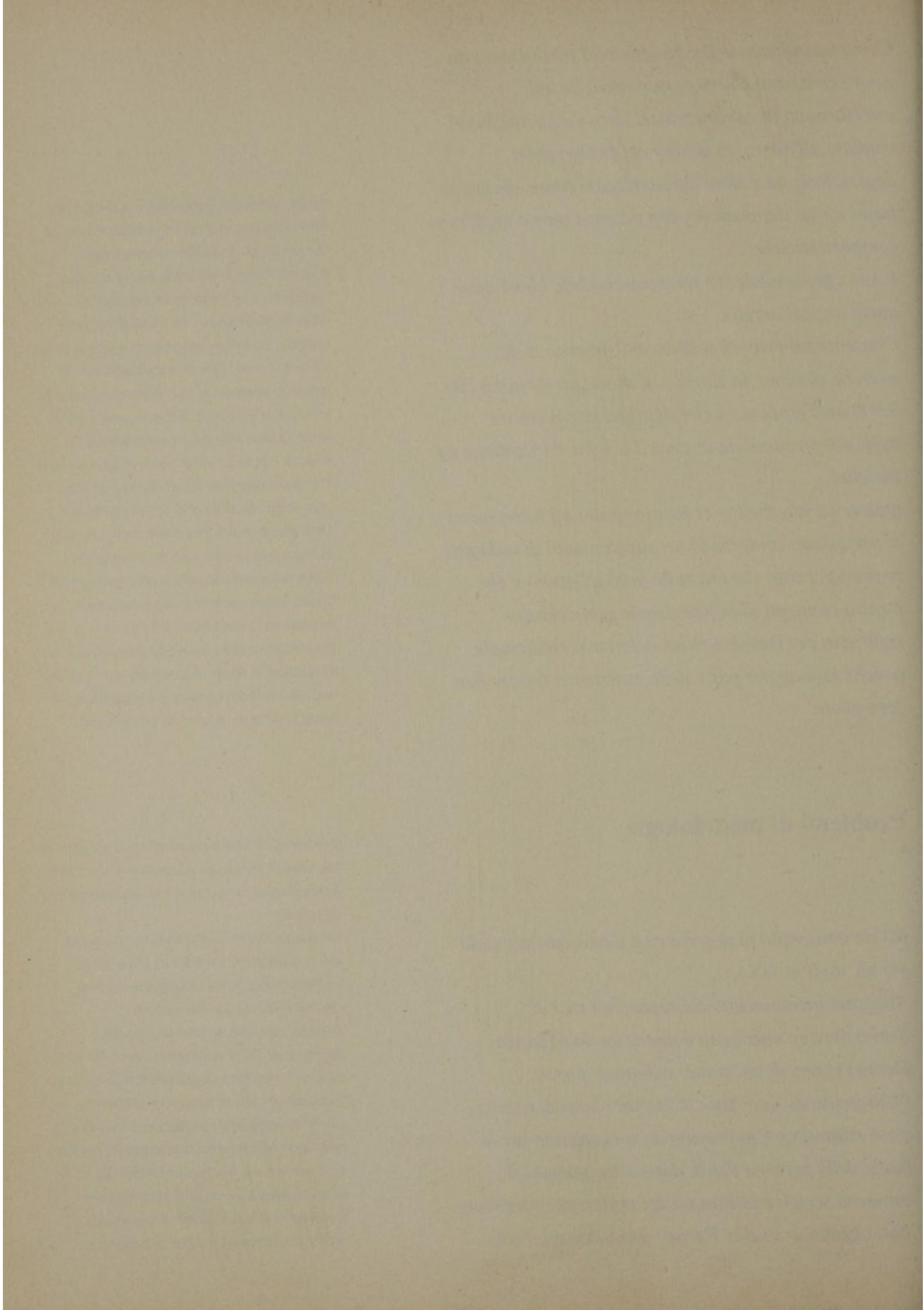
*Abbiamo incominciato col separare i casi di depressione in endogena e neurotica utilizzando identici criteri di selezione, sviluppati presso l'Università di New York. Ciascun piano di ricerca è stato esaminato e approvato da un comitato per la tutela della persona fisica, dopo aver ottenuto il consenso scritto e informato dei malati che sarebbero stati oggetto di studio. Furono usati due protocolli*

As Dr. Majewski indicated, trazodone is a new chemical entity, not related to any of the presently available psychotropic agents. It has been extensively studied overseas. The majority of the studies were done in depression. As a result of these studies, trazodone can be characterized as follows. It was, first of all, effective in all types of depression. Its efficacy is equal to that of the tricyclics. It had a profile of minimal side effects, no anticholinergic effects. It had an early relief of symptoms. The dose range in the European studies was approximately 300 to 600 milligrams. This would mean that there was probably about a two to one ratio on a milligram basis between trazodone and the tricyclics. It was these characteristics that made us interested in trazodone. While many of the European studies would be considered well controlled, it was not possible to obtain the necessary documentation to use them as primary data for a new drug application.

Therefore, it was necessary to do studies in the United States to supplement the rather extensive work that has already been done overseas.

Let me briefly describe the study plan for the U.S. studies. In order to get a cross section of the types of depression, we chose to divide our studies into endogenous depression and neurotic depression. All investigators used the same criteria for patient selection. These criteria were developed at New York University. Every investigator's study was reviewed and approved by a human subjects review committee, and written and informed consent was obtained for each patient involved in these studies. A separate protocol was used for the endogenous





*separati per la indagine sulla depressione endogena e per la depressione neurotica e tutti i ricercatori di un gruppo usarono le medesime procedure. L'uso di una stessa procedura standardizzata e degli stessi criteri standard di selezione dei malati serviva per evitare che si creassero delle discordanze nella formulazione dei dati e nel loro assemblaggio, soprattutto nel campo della depressione endogena, nel quale si pensava ci potesse essere un minore numero di casi da studiare.*

*Le decisioni preliminari furono quelle di utilizzare per gli studi sulla depressione endogena malati ricoverati in ospedale o in istituti per cui soltanto due ricerche vennero fatte su pazienti esterni. Tutti gli studi venivano condotti sotto controllo di placebo, all'infuori di uno controllato solo con imipramina; quest'ultima ricerca è stata usata come prova surrogatoria dell'efficacia.*

*Gli studi sulla depressione neurotica furono compiuti tutti su pazienti esterni ed impostati metodologicamente ai fini della dimostrazione di efficacia del prodotto, tenendo conto della nonospedalizzazione. Queste ricerche furono perciò condotte da esperti in grado di assicurare il considerevole numero di malati che sarebbe servito per questo genere di ricerca.*

*Nei casi di depressione endogena venne usata sempre la imipramina, come controllo positivo, in quelle nevrotiche la amitriptilina.*

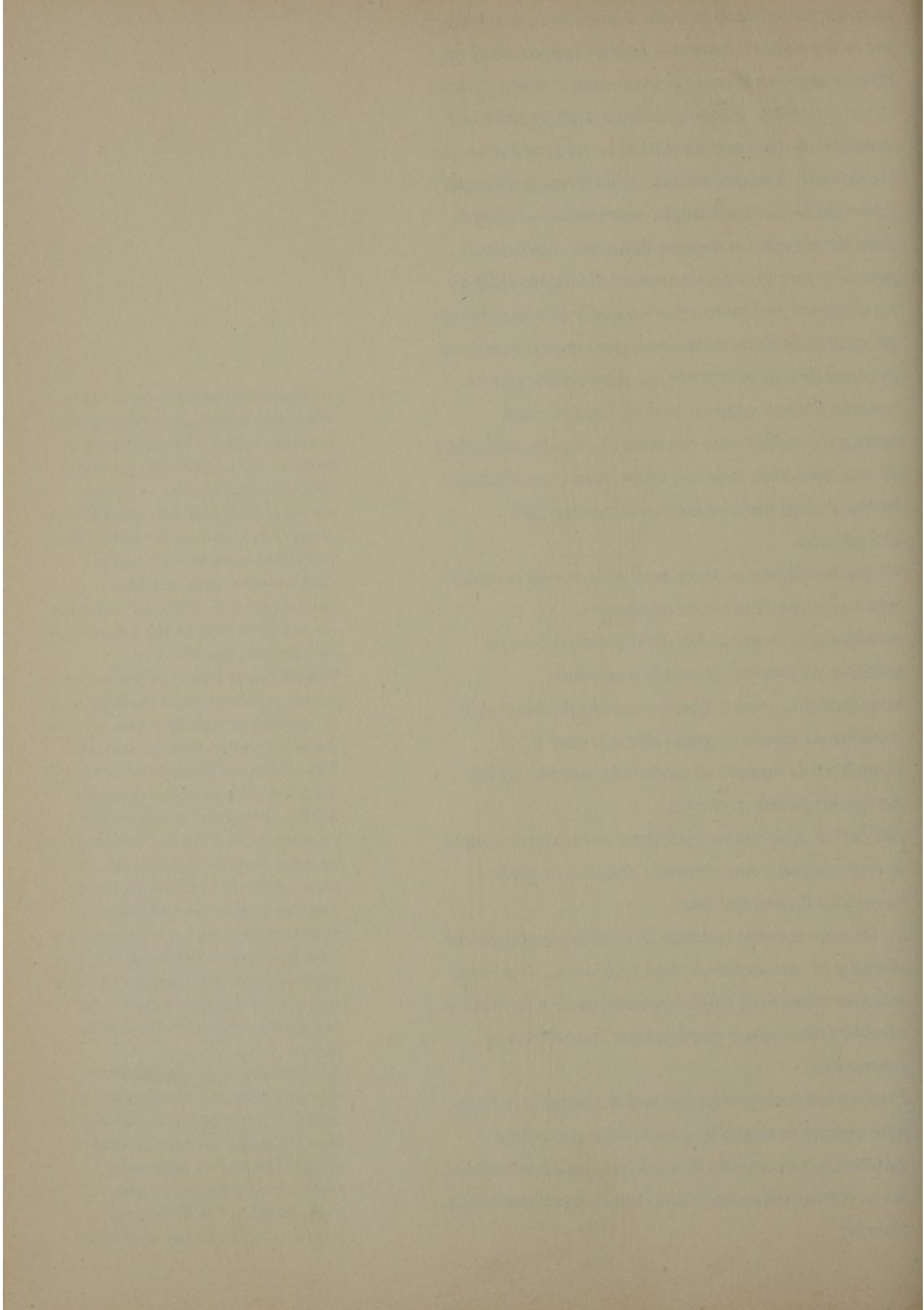
*Le ricerche vennero condotte in posti geograficamente diversi e in vari ambienti clinici allo scopo di avere il maggior numero di situazioni nelle quali il farmaco si sarebbe potuto usare quando fosse stato messo in commercio.*

*I ricercatori scelti per questo tipo di indagine avevano tutte le carte in regola in quanto ad esperienza e addestramento, avendo molti di loro già acquisito una lunga consuetudine nella condotta di sperimentazioni cliniche.*

studies and the neurotic studies. Each investigator in each group, however, used the same protocol. The use of identical protocols and standard patient selection criteria was done in order to facilitate pooling of data, particularly in endogenous studies where we expected that the study populations might be small. Certain decisions were made early in the development of the study plan, and these are as follows. Endogenous studies would be done using hospitalized or institutionalized patients. Therefore, only two of our endogenous studies were done in outpatient settings. All studies would be placebo controlled. Only one study was done with imipramine control only. And this study is used as secondary evidence of efficacy. The neurotic studies were all outpatient types of studies. And these were the types of studies that were designed to show its efficacy on an outpatient basis. These were performed by investigators capable of furnishing the large numbers of patients necessary for this type of study. Imipramine was used always as a positive control in the endogenous studies. And amitriptyline was used for the neurotic studies.

The studies were done in a number of different geographical locations and in a variety of clinical settings to duplicate the types of settings that the drug would be utilized in when it was marketed. We chose investigators that were well-qualified, both by training and experience, to do this type of investigation.





*Mi sia consentito un breve commento sul dosaggio. Riferendomi a quanto già detto in merito alla proporzione di 2 a 1 per milligrammo nell'uso del trazodone rispetto ai triciclici, secondo le risultanze degli studi in Europa, si avrebbe che una compressa da 50 mg di trazodone corrisponde ad una compressa da 25 mg di imipramina.*

*Il Dr. Ban, in Canada, invece ha detto che il trazodone è equipotente, sulla base dei milligrammi, ai triciclici. Una delle ricerche pilota fu condotta in America dal Dr. Joyce Small che utilizzò compresse da 25 mg di trazodone contro compresse di imipramina egualmente da 25 mg, con un dosaggio massimo di 300 mg; la conclusione fu che, sebbene il trazodone dimostrasse una certa efficacia, fu necessario ripetere l'esperimento utilizzando il trazodone in rapporto di 2 a 1 con l'imipramina. In seguito, tutte le ricerche furono messe a punto utilizzando una dose di 50 mg di trazodone contro una di 25 mg di imipramina o amitriptilina. Tutti i farmaci vennero resi irriconoscibili mettendoli in una capsula d'aspetto identico ad una di placebo.*

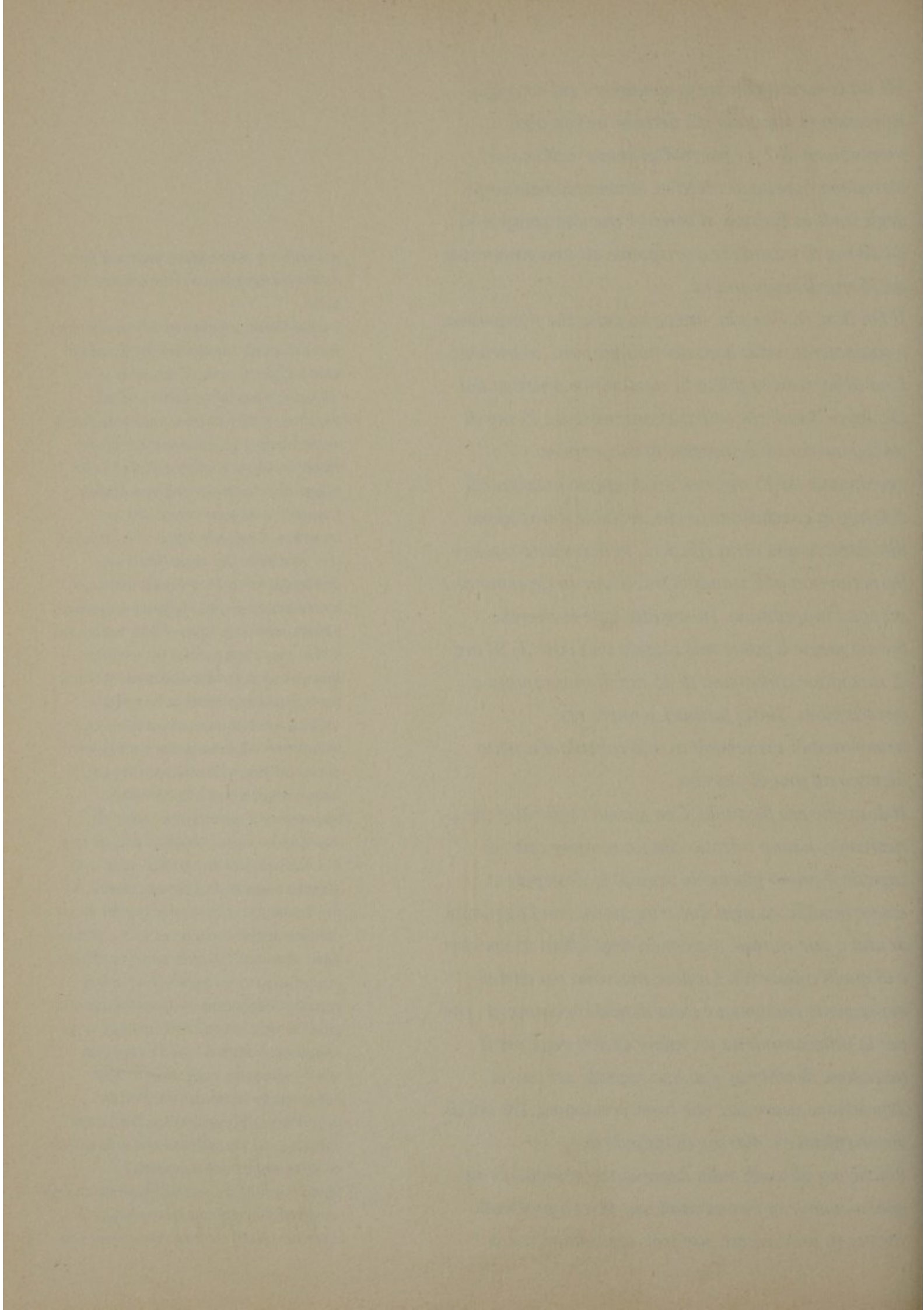
*Il dosaggio era flessibile. Con questo voglio dire che i ricercatori hanno iniziato con un numero certo di capsule il primo giorno; in seguito la dose poteva essere modificata ogni due o tre giorni con l'aggiunta di una o due capsule a seconda degli effetti terapeutici e di quelli collaterali. La dose massima nei casi di depressione endogena è stata di dodici compresse, che per la imipramina ha un valore di 300 mg e per il trazodone di 600 mg; e di otto capsule nei casi di depressione neurotica, che corrispondono a 200 mg di amitriptilina e a 400 mg di trazodone.*

*Poiché per gli studi sulla depressione neurotica e su quella endogena furono usati due diversi protocolli, vorrei ora brevemente parlarne separatamente, a*

Many of our investigators have had very extensive experience in the conduct of drug trials.

I would like to comment briefly on the dose. As I previously mentioned, the European data suggests a two to one ratio on a milligram basis for trazodone versus tricyclics. A 50 milligram trazodone tablet would equal a 25 milligram imipramine tablet. However, Dr. Ban in Canada had suggested that trazodone was equally potent on a milligram basis with the tricyclics. A very early pilot study done in this country by Dr. Joyce Small was performed using 25 milligram tablets of trazodone versus 25 milligram imipramine tablets, with a top dose of 300 milligrams. In that study, the conclusion was that though trazodone showed some efficacy, the hypothesis needed to be retested utilizing a two to one ratio of trazodone to imipramine. All subsequent studies were set up utilizing a 50 milligram trazodone tablet versus either a 25 milligram imipramine or amitriptyline tablet. All medications were blinded by placing them in a capsule with an identical appearing placebo capsule. Dosing was flexible. By this I mean the investigator started with a certain number of capsules on the first day. Then after that, the dose could be adjusted every two to three days by one to two capsules depending on either therapeutic effect or side effects. The top dose in the endogenous studies was 12 capsules, which represents a top dose of 300 milligrams for imipramine or 600 for trazodone, in the neurotic studies, eight capsules, or 200 milligrams of amitriptyline or 400 milligrams of trazodone. Since the neurotic and endogenous studies used different protocols, I would like to comment briefly on these separately, first,





*cominciare da quello relativo alla depressione endogena.*

*In questo tipo di studio, nella ricerca di sperimentatori adatti e allo scopo di stabilire se essi potessero disporre o meno di una popolazione sufficiente di pazienti, aggirantesi cioè sulle 30 unità per ogni piano sperimentale, noi abbiamo compiuto insieme ad essi delle visite di verifica.*

*Fu loro richiesto di esaminare le documentazioni ospedaliere dell'anno precedente raccogliendo quelle che verosimilmente avessero una diagnosi appropriata; di quelle che ci furono presentate ne diminuimmo approssimativamente da un terzo alla metà per vedere se avevano un numero sufficiente di malati.*

*Malgrado ciò solo alcuni ricercatori non furono in grado di assicurare il numero di malati. Inoltre, non volevamo che fossero oggetto di studio malati entrati in ospedale il giorno prima, avendo deciso di sottoporli ad un trattamento a base di placebo per sette giorni prima di dare inizio allo studio vero e proprio, oggetto delle nostre ricerche.*

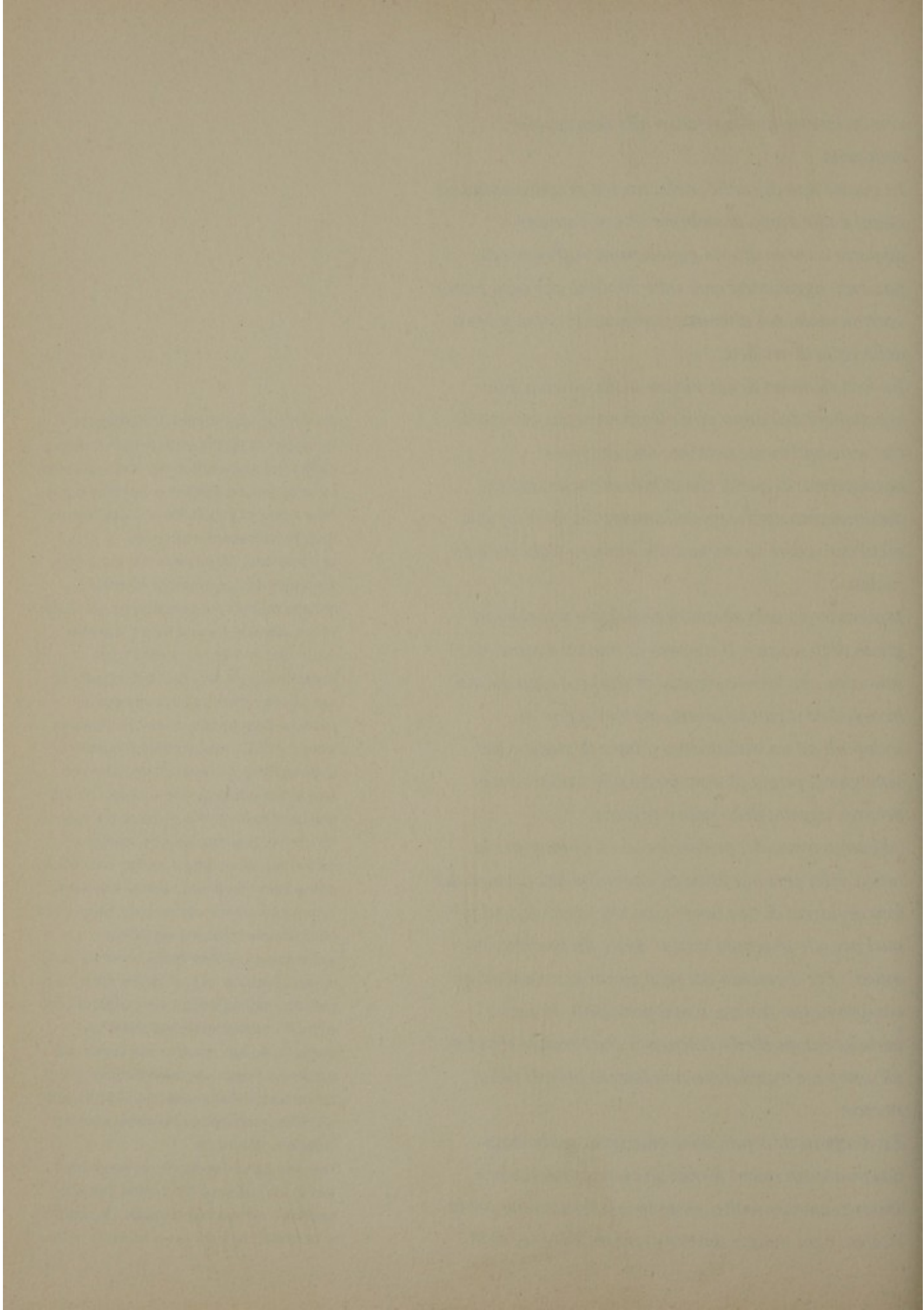
*Abbiamo avuto dei problemi con i Comitati per la tutela della persona fisica ed i contribuenti a causa del loro desiderio di non avere pazienti ospedalizzati per quel periodo di tempo senza "avere un trattamento attivo". Per il periodo dei sette giorni si giunse ad un compromesso. Inoltre, scopo principale di questo periodo era quello di assicurarsi che i malati sensibili all'ambiente ospedaliero non fossero inseriti nella ricerca.*

*La diagnosi di depressione endogena venne fatta basandosi sui criteri forniti da ciascun ricercatore. Inoltre, quando veniva preso in considerazione per la ricerca, ogni malato doveva avere un minimo di 18*

the endogenous studies. In looking for investigators for the endogenous studies, visits were made with them. And in order to try to determine whether or not they would have a patient population of a size that we thought necessary, which was approximately 30 patients per study, they were asked to go over their hospital records for the past year, picking out those which seemingly would have the proper diagnosis. And we decreased those to approximately a third to a half, in order to see whether they would have enough patients. Despite this, a few investigators were not able to deliver the full number of patients. Also we were interested in not having patients enter the hospital one day, and be placed into the study on the next. So we had originally wanted at least a seven-day period where we had anticipated giving them the placebo before they went into regular portion of the study. We ran into considerable problems with human subjects review committees and third-party payers, because of their desire not to have patients hospitalized for that length of time, without, "having active treatment". A compromise was made on the seven-day period. And again, the main purpose of this period was to make sure that patients who would respond to hospital milieu were not included in the study.

The diagnosis of endogenous depression was made based on the criteria that were furnished with each investigator. In addition, each patient had to have a minimum of 18





*punti in totale della scala Hamilton per la depressione di 21 items.*

*Inoltre usammo una «symptom check-list» per le psicosi depressive che ha 21 caratterizzazioni o sintomi distribuiti in cinque categorie. Su questa check-list i malati dovevano avere sette dei sintomi distribuiti in tre delle cinque categorie. Ve ne darò una dimostrazione in una delle ricerche.*

*Il trattamento post wash out delle depressioni endogene era di quattro settimane; i seguenti criteri sono stati usati per misurare l'efficacia.*

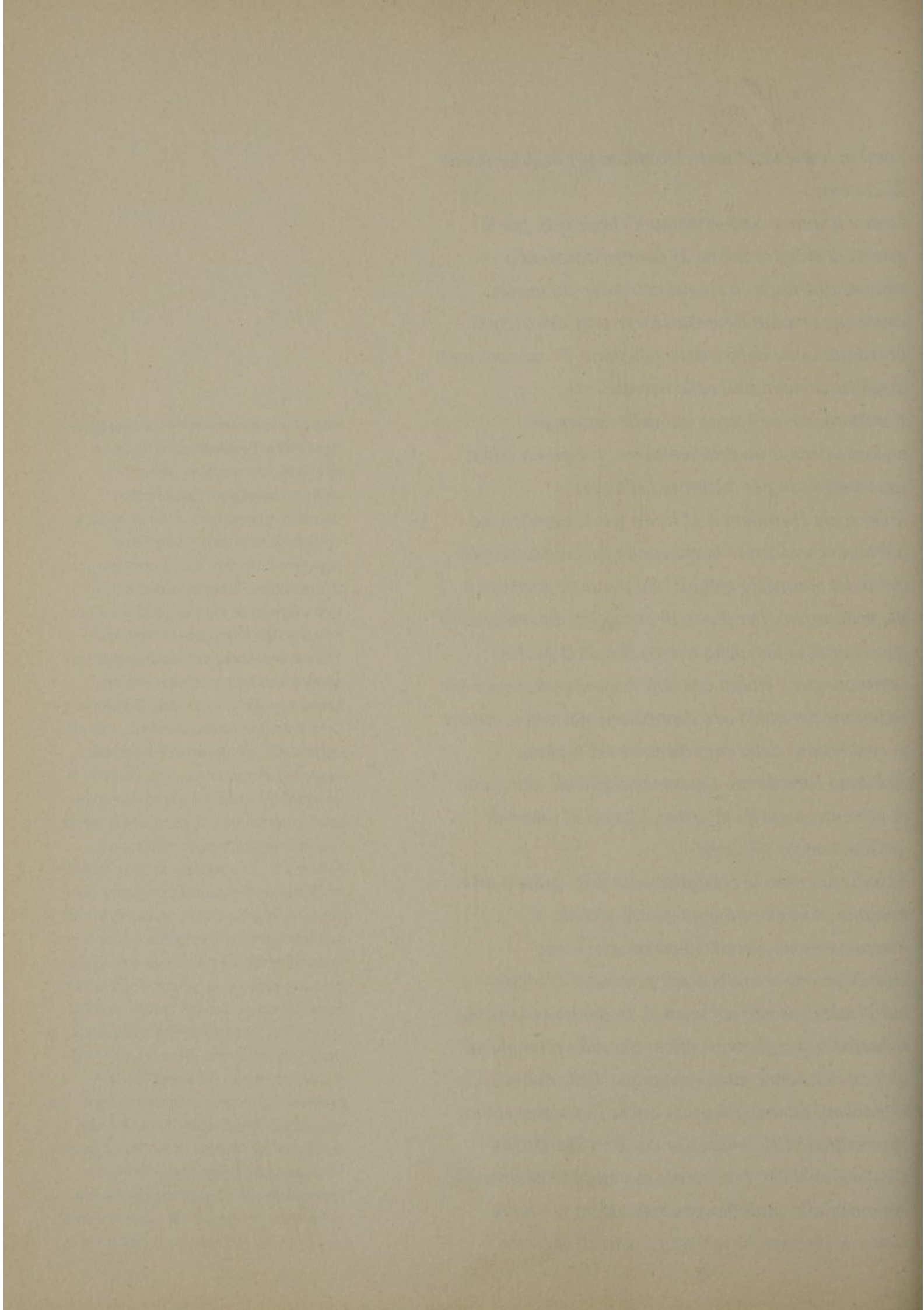
*Sulla scala Hamilton a 21 Items per la depressione abbiamo considerato la riduzione del cinquanta per cento del punteggio globale, dal punto di partenza a quello di arrivo. Per punto di arrivo, noi intendiamo in questi studi la fine della ricerca che durò quattro settimane per i malati con depressione endogena e sei settimane per quelli con depressione neurotica, oppure la conclusione della cura da parte del malato.*

*Abbiamo considerato il punteggio globale, dal punto di partenza a quello di arrivo, i fattori al punto di arrivo ed anche gli items.*

*Si utilizzò anche la classificazione della gravità della malattia, il miglioramento clinico globale, il comportamento globale di corsia, che è una classificazione compilata dal personale di corsia, indipendentemente dal medico. In questa operazione, abbiamo usato gli items più le classificazioni globali. Questo non venne fatto, comunque, nelle due ricerche su pazienti esterni. Fu usata anche l'indagine clinica strutturata (SCI), sviluppata dai Dr.ri Hardesty e Burdock al NYU, consistente in una serie di circa 170 domande alle quali bisogna rispondere sì o no in modo da ottenere 10 subtests. Anche di questo vi*

total score when entering into the study on the 21-item Hamilton rating scale for depression. In addition, we used a checklist, symptom checklist, for depressive psychosis. It has 21 signs or symptoms scattered through five categories. On this, they must have seven of the signs or symptoms distributed through three of the five categories. I will demonstrate this in one of the studies. The efficacy portion of the endogenous studies was for four weeks. And the following were used to measure efficacy. On the 21-item Hamilton rating scale for depression, we looked at a 50 percent reduction of total score, from baseline to endpoint. By endpoint, we mean in these studies either the end of the study which was four weeks for the endogenous patients or six weeks for neurotic patients, or whenever the patient terminated. Total score, baseline again to endpoint, factors at endpoint, and we also looked at the items. Severity of illness rating was also used, clinical global improvement, a global ward behavior, which is a rating scale which is filled out by ward personnel, independent of the physician. In this, we used items plus the global ratings. This was not done, however, in the two outpatient studies. The structured clinical interview, which was developed by Drs. Hardesty and Burdock at NYU, was also used. This consists of approximately 170 questions which are answered either yes or no, and produces ten subtests. And again, examples will be





*daremo esempi quando esamineremo i dati clinici.*

*Questo sistema fu usato retrospettivamente per valutare l'omogeneità dei gruppi e come una ulteriore prova dell'efficacia, consistente nella concordanza fra le varie classificazioni usate.*

*Ed ora passiamo ad un breve commento sugli studi delle depressioni neurotiche.*

*Venne usata in questi casi l'amitriptilina come sostanza di controllo.*

*Per gli studi sulle depressioni neurotiche che dovevano avere un'ampia base, si adottarono i medesimi criteri.*

*Gli studi vennero condotti per sei settimane invece che per quattro. I malati dovevano avere all'inizio un*

*punteggio globale di 18 sulla scala Hamilton-D di 21 items e un punteggio di 7 su quella Raskin e qualora*

*fosse stata praticata anche quella di Coby, questa doveva essere uguale o più bassa di quella di Raskin.*

*I criteri di quantificazione dell'efficacia che vennero usati furono ancora la scala a 21 items di Hamilton*

*per la depressione, con particolare riferimento al punteggio globale ed ai fattori, la gravità della*

*malattia, l'osservazione, da parte del medico e del paziente, della situazione clinica globale, la Symptom*

*Checklist di Lipman – Rickels globalmente e per singoli coefficienti, la scala POMS globalmente e per*

*singoli fattori, la scala di Hamilton per l'ansia, globalmente e per fattori. Abbiamo usato sistemi di*

*auto-classificazione nelle depressioni neurotiche, ma non nelle ricerche sulle depressioni endogene. Ancora*

*una volta il giudizio di efficacia si basava sulla concordanza fra le varie classificazioni.*

shown as we go through the clinical data.

This was used retrospectively to assess the homogeneity of the groups, and also used as additional evidence of efficacy.

Efficacy was based on a concordance between the various ratings used.

Now for a few comments on the neurotic studies. Again, amitriptyline was used as a control drug. Studies were designed to have large ends. The same criteria for

diagnosis of neurotic depression were used. The studies went on for six weeks

rather than four weeks. The 21-item Hamilton-D, again, the total score on

entrance had to be 18, and a score of 7 on the Raskin. And if a Coby were also

administered, that had to be equal to or lower than the Raskin. The efficacy rating

scales that were used, again, were the 21-item Ham-D, particularly, total score and

factors, severity of illness, clinical global impression, both doctor and patient, the

Lipman Rickels symptom checklist, 56, total and factors, the POMS, total and factors,

the Hamilton rating scale for anxiety, total and factors. We used self-rating scales in

neurotic patients, but not in the endogenous studies. Again, efficacy was

based on concordance between the various rating scales.





*In conclusione, volevamo avere una conferma dei dati ottenuti in Europa, attraverso la nostra esperienza in un vasto spettro di situazioni cliniche.*

*Si fece ogni sforzo per creare un assoluto parallelismo fra i gruppi di ricerca, usando i medesimi criteri di selezione dei malati, un minimum di punteggio sulle varie scale di classificazione, etc. Gli studi, svolti separatamente, con assegnazioni casuali ai trattamenti, fornirono ulteriore garanzia che ogni variabile non controllata sarebbe stata simile nelle tre aree di trattamento.*

*Adesso, nella terza parte della mia presentazione, vorrei illustrarvi i punti salienti degli studi compiuti per dimostrare l'efficacia del trazodone come agente antidepressivo. Avete avuto un breve sommario dei vari studi utilizzati per delineare l'evidenza dei vari paragrafi della presentazione del prodotto proposto; avete avuto inoltre le relazioni degli studi individuali per quelle sperimentazioni che noi utilizziamo come prova primaria di efficacia. Ho da mostrarvi un certo numero di diapositive e ne passeremo in rassegna i loro dati abbastanza rapidamente. Gli studi sono i seguenti.*

In summary, our studies were set up to confirm the findings of European studies. They were set up to give experience in a wide spectrum of clinical settings. Every effort was made, by the use of common selection criteria, minimum scores on rating scales, etc., to get as homogeneous patient populations as possible. The use of a parallel group, double blind study design with random assignment to treatments further assured that any uncontrolled variables would be similar in the three treatment areas.

Now, during the third part of my presentation, I will go over the highlights of the studies we are using to demonstrate the efficacy of trazodone as an antidepressant. All of you were provided with a short summary of the various studies we used to outline the evidence for the various sections of our proposed package insert. In addition, we provided you with the individual study reports for those studies that we are using as primary evidence of efficacy. It is these studies I will now be highlighting. I have a number of slides and will run through them rather rapidly. These studies form the basis for our primary evidence of efficacy. They are as follows:

---

## **Il trazodone nelle depressioni endogene**

*Primo, gli studi endogeni. Vi sono tre ricerche individuali, una del Dr. Feighner di San Diego, una del Dr. Fabre di Houston e la terza del Dr. Small dell'Università dell'Indiana, Indianapolis. In più, abbiamo uno studio policentrico di dieci ricercatori che hanno operato su pazienti istituzionalizzati; per*

First, the endogenous studies. There are three individual studies, a study by Dr. Feighner from San Diego, by Dr. Fabre from Houston, and a third by Dr. Small from Indiana University, Indianapolis. In addition, we will look at a composite which consists of ten investigators with institutionalized



# ENDOGENOUS DEPRESSION STUDY

John P. Feighner, M.D.

	<u>No. Patients</u>	<u>HAM-D Total Score Baseline</u>
Trazodone	17	35.4
Imipramine	18	36.6
Placebo	10	36.0

Diap. 3

MEAD JOHNSON RESEARCH CENTER  
**TRAZODONE IN THE TREATMENT OF DEPRESSIVE SYNDROME**  
**SYMPTOM PROFILE FOR DEPRESSIVE PSYCHOSIS**

DO NOT FILL IN		
PROJECT NO.	INV. NO. (15-8)	TEST ID. (12)
STUDY NO.	PATIENT NO. (17-10)	TEST YR. (13)
CSD (17-4)	TEST AGENT (11)	TIME ID. (14)
INTERVIEWER'S NAME (21-22)		

PATIENT'S INITIALS (FAMILY)  
 AGE (Years)  
 PATIENT NO.  
 DATE OF INTERVIEW (15-20)

**INSTRUCTIONS:** Indicate presence or absence of the following signs or symptoms by checking the appropriate space.

	Present (11)	Absent (12)	CC
<b>MANIFEST OR REPORTED DEPRESSION</b>			
1. History of previous depressive or manic episodes			(23)
2. Awareness of being depressed, dejected or melancholy (dysphoric)			(24)
3. Loss or diminution of pleasure or satisfaction in most things			(25)
4. Anxious or apprehensive			(26)
5. Dejected facial expression or posture			(27)
6. Limited gestural behavior			(28)
<b>SOMATIC DISTURBANCE</b>			
7. Sleep problems			(29)
8. Loss of appetite			(30)
9. Physical complaints			(31)
10. Loss or diminution of interest in sex			(32)
<b>DEPRESSIVE IDEATION</b>			
11. Suicidal thoughts, threats, or acts			(33)
12. Expressions of guilt, sinfulness or worthlessness			(34)
13. Preoccupation with morbid ideas			(35)
14. Expressions of hopelessness			(36)
<b>RETARDED THOUGHT</b>			
15. Inability to make decisions			(37)
16. Inability to carry through normal routine			(38)
17. Difficulty in concentrating			(39)
18. Feelings of helplessness			(40)
<b>PSYCHOMOTOR DISTURBANCE</b>			
19. Slow in movements			(41)
20. Slow or sparse speech production			(42)
21. Agitation			(43)

Diap. 4



*finire, due studi sulle depressioni neurotiche, una del Dr. Rickels da Filadelfia, l'altra dei Dr.ri Hal Goldberg e Richard Finnerty di Boston.*

## **Studio Dr. Feighner**

*Ora, un'occhiata agli studi attuali. La prima ricerca che vi illustrerò è quella del Dr. Feighner sulle depressioni endogene.*

*La prima diapositiva (diap. 3) ci mostra il numero di pazienti costituenti ciascun gruppo e il punteggio globale Ham-D al punto di partenza. Si tratta di pazienti che si trovavano ad uno stadio di depressione veramente profondo. dei quali si è occupato il Dr. Feighner, autore tra l'altro di un trattato sui criteri di diagnosi.*

*La seconda diapositiva (diap. 4) ci mostra la symptom checklist.*

*Purtroppo non è sufficientemente grande per consentire di rappresentare tutti i vari sintomi, che comunque voi avete nelle note informative che vi sono state date. Tutti i malati dei gruppi presentavano 14 su 21 sintomi, il che ci illumina sul loro grado di depressione.*

*Questa diapositiva (diap. 5) è il profilo di una indagine clinica strutturata (SCI), che noi abbiamo usato in modo particolare per assicurare omogeneità fra i vari gruppi quale criterio di ammissione al trattamento. I vari subtest sono i seguenti: uno, rabbia-ostilità; due, disfunzione concettuale; tre, paura-preoccupazione; quattro, comportamento incoerente; cinque, ideazione incoerente; sei,*

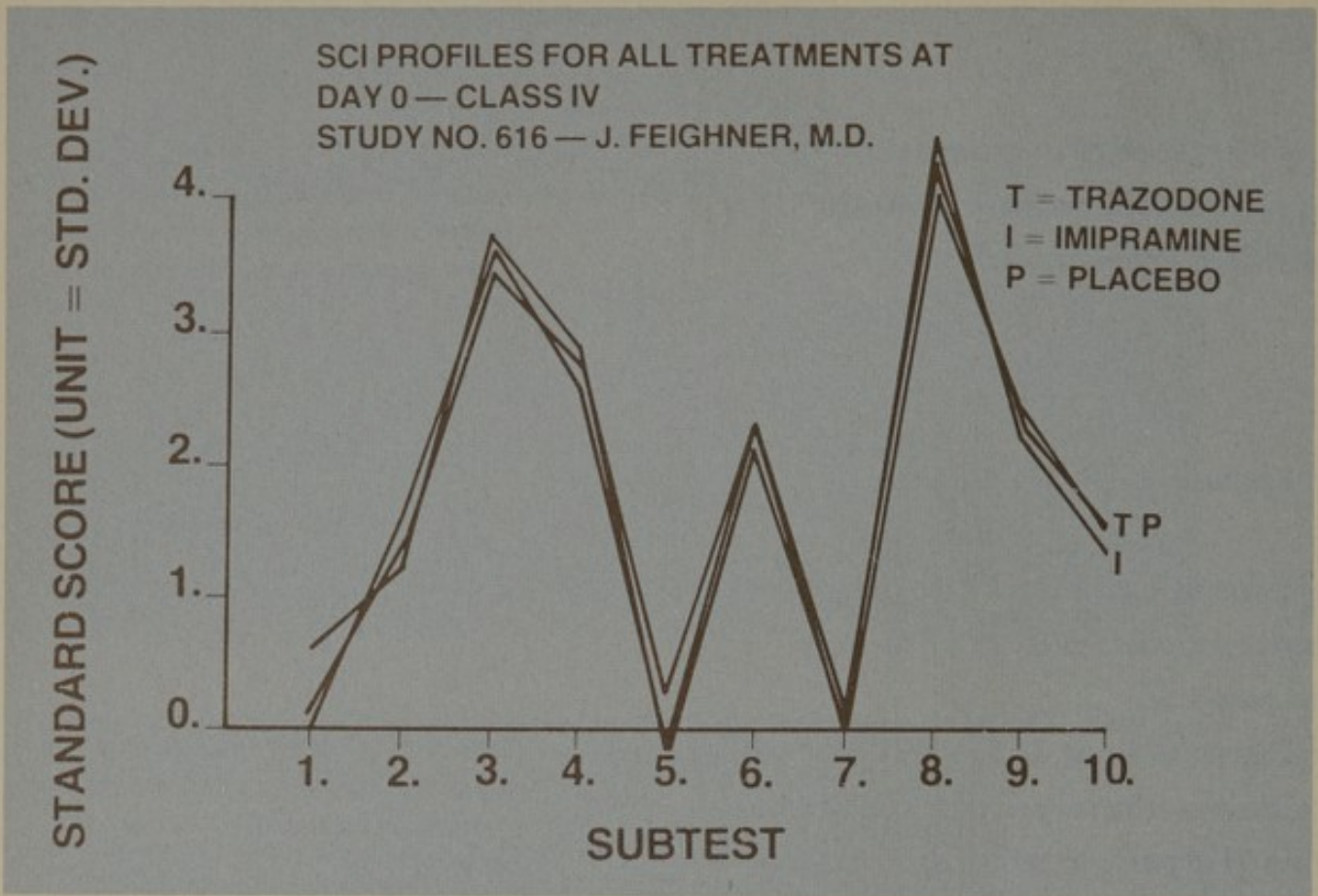
patients. After that, I will briefly go through two neurotic studies, one done by Dr. Rickels in Philadelphia, the other by Dr. Hal Goldberg and Dr. Richard Finnerty in Boston.

Now, let's look at the actual studies. I will review the endogenous studies first. The first study I will review is Dr. Feighner's study.

First slide, please. Dr. Feighner is in San Diego, and had rather extensive experience in studying investigational drugs. He is also the author of the Feighner Diagnostic Criteria. The first slide demonstrates the number of patients that are in each patient group, and the HAM-D total scores at baseline. This group of patients was a very, very severely depressed population. Next slide, please. This the symptom checklist. I am sorry that it is not large enough to show you the various symptoms on it. They were included in the information that was sent to you. In this population, 100 percent of the patients in each of the three treatment groups had 14 of the 21 symptoms again, an indication of the degree of depression.

This slide is the SCI, or structured clinical interview, profile. And we used it particularly to look at the homogeneity of the treatment groups at their entrance into the study. The various subtests are as follows. Subtest one is anger-hostility. Two is conceptual dysfunction. Three is fear-worry. That would be one of the depression subtests. Four is incongruous behaviour. Five is incongruous ideation. Six is lethargy-dejection, again





Diap. 5

HAM-D TOTAL SCORE, 50% REDUCTION FROM BASFLINE

<u>Treatment</u>	<u>Improved</u>	<u>Not Improved</u>
Trazodone	9 (53%)	8 (47%)
Placebo	0	10

Chi-Square Test p.01

<u>Treatment</u>	<u>Improved</u>	<u>Not Improved</u>
Imipramine	5 (28%)	13 (72%)
Placebo	0	10

Chi-Square Test p.10

Diap. 6



*letargia-abbattimento, ancora uno dei subtests di depressione; sette, disturbi della percezione; otto, disturbi fisici, un altro dei subtest di depressione; nove, autodisistima; dieci, problemi sessuali. Secondo Hardesty e Burdock, che l'hanno sviluppata, questa può essere considerata una tipizzazione ideale della depressione. Scopo essenziale di illustrarla è quello di mostrare l'omogeneità iniziale dei gruppi di trattamento.*

*Uno dei più severi tests di efficacia è la già cennata riduzione del 50 per cento del punteggio globale della scala HAM-D, dal punto di partenza a quello di arrivo. (Diap. 6) come si vede, il trazodone è significativamente più attivo del placebo. Rispetto al punteggio totale della HAM-D, il trazodone si rivelò più efficace del placebo entro i sette giorni e, alla fine, significativamente più efficace del placebo.*

*Per quanto riguarda alcuni coefficienti della HAM-D, per quattro di cinque (ansia somatizzata, ritardo, mutamenti d'umore nell'arco della giornata, disturbi del sonno e perdita di peso), il trazodone è significativamente più attivo del placebo al punto d'arrivo.*

*Diapositiva successiva (diap. 7). Osservando la gravità della malattia e il miglioramento clinico globale, il trazodone si rivela ancora significativamente più attivo del placebo. T-I significa trazodone versus imipramina; T-P, significa trazodone versus placebo; e I-P, significa Imipramina versus placebo.*

*Anche nel comportamento globale di corsia, osservando gli items, si nota che quelli correlati alla depressione migliorano notevolmente con l'uso del trazodone, al contrario del placebo. (Diap. 8) guardando la SCI alla fine si vede che tre dei subtests*

one of the depressed subtests. Seven is percentual dysfunction. Eight is physical complaints, again, another depression subtest. Nine is self-depreciation. And ten is sexual problems. This would be considered an ideal profile for a depressed population by Hardesty and Burdock, who developed it. Again, the main purpose of showing it is to show the homogeneity of treatment groups at onset.

One of the severist tests of efficacy is a 50 percent reduction from baseline to endpoint on the HAM-D total score. And as you can see, trazodone is significantly better than placebo on this test. HAM-D total score, again, trazodone was better than placebo by day seven, and at endpoint, significantly better than placebo.

In HAM-D factors, four of the five factors, trazodone is better than placebo at endpoint: anxiety somatization, retardation, diurnal variation, sleep disturbance, and weight loss.

Next slide, please, Looking at severity of illness and clinical global improvement, again, trazodone is significantly better than placebo. T-I means trazodone versus imipramine, T-P means trazodone versus placebo, and I-P means imipramine versus placebo.

Also on the global ward behaviour looking at the items, those that had to do with depression were significantly improved by trazodone, again versus placebo. When one looks at the structured clinical interview at



	<u>Severity of Illness</u>	<u>Clinical Global Improvement</u>
T-I	p. 10	p. 10
T-P	p. 05	p. 05
I-P	NS	NS

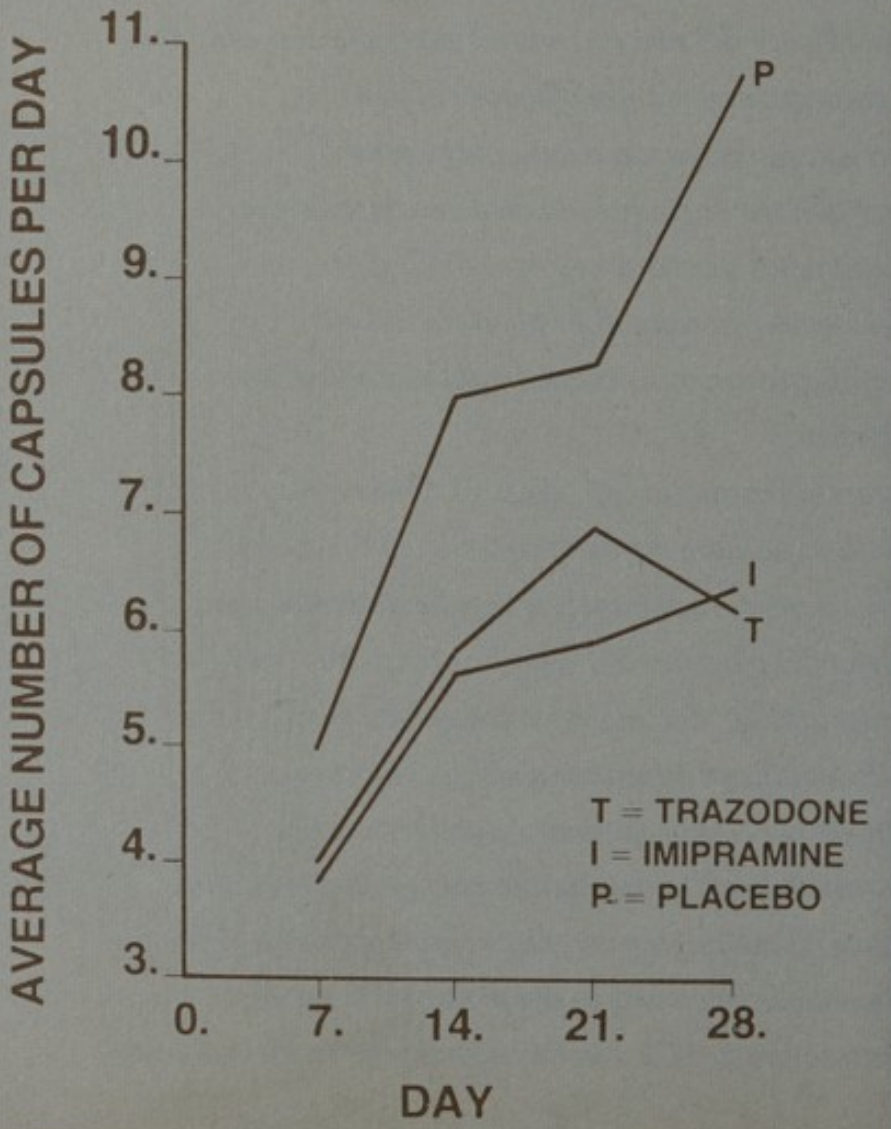
Diap. 7

S C I

	<u>T-I</u>	<u>T-P</u>	<u>I-P</u>
Subtest 3 Fear-Worry	N.S.	p.05	N.S.
Subtest 6 Lethargy-Dejection	N.S.	p.05	N.S.
Subtest 8 Physical Complaints	N.S.	p.05	N.S.

Diap. 8

AVERAGE DOSAGE AT EACH EVALUATION PERIOD FOR ALL TREATMENTS — CLASS IV STUDY NO. 616 — J. FEIGNER, M.D.



Diap. 9



*di depressione hanno avuto un sensibile miglioramento con l'uso del trazodone al contrario del placebo.*

*Diapositiva successiva (diap. 9). Questa è la dose settimanale media; i due farmaci attivi, imiprimina e trazodone, hanno un livello simile, il placebo molto più alto, il che significa una mancanza di efficacia del placebo.*

## **Studio Dr. Fabre**

*La seconda ricerca fu condotta dal Dr. Fabre di Houston su malati d'ospedale; il Dr. Fabre ha una grande esperienza nel condurre questo tipo di esperimenti.*

*Questa diapositiva (diap. 10) ci mostra il numero di pazienti in ciascun gruppo di ricerca e il punteggio globale HAM-D, all'inizio.*

*La prossima diapositiva (diap. 11) ci mostra di nuovo un profilo di intervista clinica strutturata, con pazienti depressi che presentano vari picchi al 3°, al 6°, all'8° e al 9° subtest.*

*Qui vediamo (diap. 12) la riduzione del 50 per cento sulla scala HAM-D, dal punto di partenza a quello d'arrivo. Sia il trazodone che l'imipramina si sono rivelati significativamente più attivi del placebo.*

*Prossima diapositiva (diap. 13). Sul punteggio globale della scala HAM-D, alla fine, l'effetto di trazodone e imipramina è significativamente differenziato dal placebo.*

*Anche in questa diapositiva (diap. 14) lo stesso vale per i fattori uno, due, tre e quattro, sia per trazodone che imipramina rispetto al placebo.*

*Prossima diapositiva (diap. 15). Con riferimento alla gravità della malattia e al miglioramento clinico globale, sia trazodone che imipramina si sono rivelati*

endpoint one sees that in three of the subtests which are depression subtests, trazodone has a significant effect compared with placebo.

Next slide, please. Then again this is the dose by weeks, mean dose by weeks, and again the two active drugs, imipramine and trazodone going up similarly, placebo going up much higher, again indicating a lack of efficacy for placebo.

The second study was done in a day hospital population by Dr. Fabre, at Houston. Dr. Fabre has had extensive experience in the conduct of these types of trials.

Next slide, please. This shows the number of patients in each treatment group and the HAM-D total scores, again, at baseline. Next slide, please. Looking again at SCI profiles, depressed population, peaks at three, high scores at six and again at eight and nine.

Let's look at HAM-D 50 percent reduction, again, baseline to endpoint. Both trazodone and imipramine are significantly better than placebo.

Next slide, please. HAM-D total score at endpoint, again, trazodone and imipramine are significantly better than placebo.

Next slide, please. And again, the same four factors, factors one, two, three, and four, trazodone and imipramine are significantly better than placebo.

Next slide, please. When one looks again at severity of illness and clinical global improvement, again, both trazodone and imipramine are significantly better than placebo at endpoint.

Again, on global ward behaviour, in the items that were considered depressed items, trazodone and imipramine were



# ENDOGENOUS DEPRESSION STUDY

Louis F. Fabre, Jr., M.D., Ph.D.

## PATIENT POPULATION

Trazodone	9
Imipramine	10
Placebo	<u>9</u>
	28

### HAM-D 50% REDUCTION BASELINE TO ENDPOINT

<u>Treatment</u>	<u>Improved</u>	<u>Not Improved</u>
Trazodone	5 (56%)	4 (44%)
Placebo	1 (11%)	8 (89%)
Chi-Square Test	p.05	

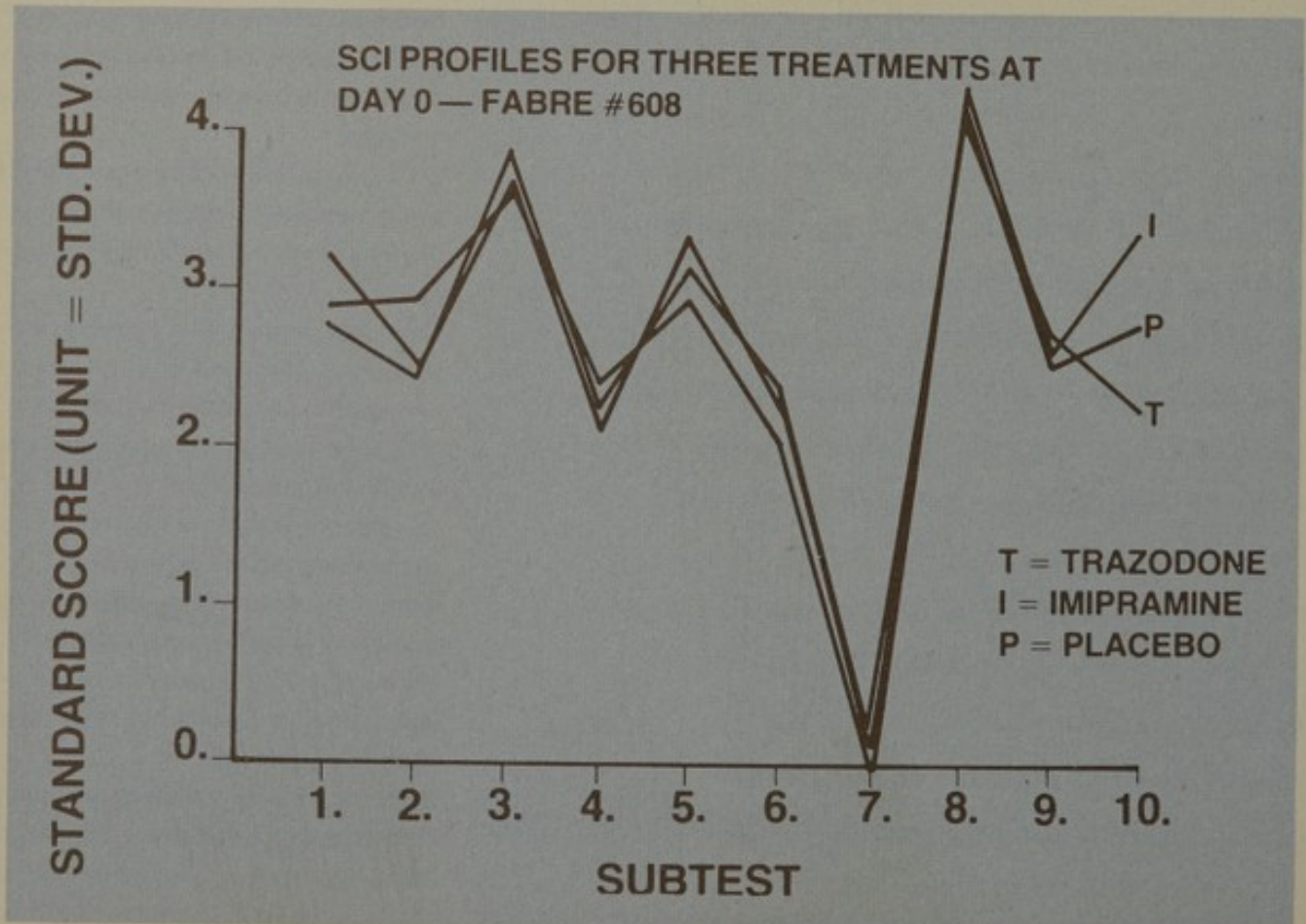
### HAM-D TOTAL SCORE BASELINE

Trazodone	36.9
Imipramine	39.0
Placebo	37.7

<u>Treatment</u>	<u>Improved</u>	<u>Not Improved</u>
Imipramine	6 (60%)	4 (40%)
Placebo	1 (11%)	8 (89%)
Chi-Square Test	p.05	

Diap. 10

Diap. 12



Diap. 11



*significativamente migliori del placebo, alla fine. Per quanto riguarda il comportamento globale di corsia, il trazodone e l'imipramina si rivelano più attivi in quegli items che sono considerati correlati alla depressione.*

*(Diap. 16). Miglioramenti significativi alla fine si riscontrano anche nella SCI, nei subtests tre, sei, otto e nove, considerati tutti tests di depressione.*

*Riguardo alla dose media per ciascun periodo,*

*(diap. 17) si nota che i due farmaci attivi si comportano in modo simile, mentre il placebo aumenta di più, il che indica una sua mancanza di efficacia.*

## **Studio Dr. Small**

*Il prossimo studio che vorrei esaminare è uno studio endogeno del Dr. Joyce Small, professore di psichiatria alla Scuola Medica dell'Università dell'Indiana e direttore delle ricerche al Larue Carter Hospital.*

*Questa è la seconda ricerca nella quale si usò il rapporto di dose 2 a 1.*

*Prossima diapositiva (diap. 18). Questa mostra la popolazione di pazienti e la sua distribuzione numerica in ciascun gruppo di trattamento. Punteggio globale della HAM-D all'inizio.*

*Prossima diapositiva (diap. 19). Questa mostra la perfetta omogeneità dei pazienti secondo il profilo di una indagine clinica strutturata. Secondo Hardesty e Burdok questa sarebbe una perfetta tipizzazione depressiva.*

*Nella prossima diapositiva (diap. 20), avuto riguardo alla riduzione del 50 per cento dall'inizio alla fine, il trazodone si rivela significativamente più attivo del placebo.*

significantly better than placebo.

Next slide, please. Structured clinical interview, subtests three, six, eight, and nine, all of which would be depressed subtests, show significant improvement, again at endpoint.

Next slide, please. And again, looking at the average dose at each period, one can see the two active drugs going up in a similar manner and placebo going up higher, again indicating placebo's lack of efficacy.

Next slide, please. The third study I would like to go through, endogenous study, is one by Dr. Joyce Small. This was the second study done where we used the two to one ratio. Dr. Small is a professor of psychiatry, Indiana University Medical School, and director of research at Larue Carter Hospital.

Next slide, please. Again, this shows the patient population, the number of patients in each treatment group, HAM-D total scores at baseline.

Next slide, please. Again, this shows the SCI profile a fairly homogeneous population. Again, this would be a very excellent depressed profile according to the Hardesty and Burdock.

Next slide, please. Looking at 50 percent reduction, baseline to endpoint, again trazodone is significantly better than placebo.



## HAM-D TOTAL SCORE ENDPOINT

T-I	NS
T-P	p.01
I-P	p.01

Diap. 13

## HAM-D FACTORS

	<u>T-I</u>	<u>T-P</u>	<u>I-P</u>
Factor I			
Anxiety/Somatization	NS	p. 01	p. 05
Factor II			
Retardation	NS	p. 01	p. 01
Factor III			
Diurnal Variation	NS	p. 01	p. 01
Factor IV			
Sleep Disturbance & Weight Loss	NS	p. 01	p. 05
Factor V			
Denial of Illness	NS	NS	NS

Diap. 14

	<u>Severity of Illness</u>	<u>Clinical Global Improvement</u>
T-I	NS	NS
T-P	p.01	p.01
I-P	p.05	p.01

Diap. 15



*Lo stesso vale , in questa diapositiva (diap. 21), per il punteggio globale HAM-D alla fine.*

*Diapositiva (diap. 22). Così pure per i singoli fattori. Sui fattori uno e due, alla fine, il trazodone è migliore del placebo. Sul fattore quattro, invece, è migliore costantemente, ad eccezione che alla fine.*

*Prossima diapositiva (diap. 23), prego. Severità della malattia, miglioramento clinico-globale, indice di efficacia, dimostrano tutti la differenza significativa del trazodone, rispetto al placebo. L'indice CGIF sta ad indicare la combinazione tra il miglioramento clinico globale e gli effetti collaterali.*

Next slide, please. The same is true for HAM-D total scores at endpoint.

Next slide, please. And also factors. On factor one and two, the endpoint, trazodone is better than placebo. And on factor four, it is better over time, but not at endpoint.

Next slide, please. Severity of illness, clinical global improvement, efficacy index; again all of these show trazodone to be significantly better than placebo. CGIF index is a combination of clinical global improvement and side effects.

## **Studio policentrico**

*Passiamo adesso ad esaminare la ricerca policentrica sulle depressioni endogene.*

*Vi sono certamente pro e contro nel fatto che più ricercatori collaborino allo stesso studio, comunque seguendo certi criteri, siamo riusciti a rendere lecito l'assemblaggio dei dati. I nostri pazienti dovevano essere istituzionalizzati, il che sta ad indicare la gravità della malattia e la inabilitazione. Doveva essere stata loro praticata la rilevazione per il comportamento globale di corsia, perciò escludemmo dalla ricerca due studi su pazienti esterni. Inoltre, ogni studioso doveva sperimentare tre tipi di trattamento con trazodone, imipramina e placebo; ciò portò ad escludere uno studio d'ospedale nel quale non fu utilizzato il placebo come controllo. Riteniamo che questi siano criteri accettabili. Si utilizzò di nuovo lo schema della doppia cecità con assegnazioni casuali, per far sì che le eventuali variabili nei tre gruppi fossero le stesse.*

Now I want to go through the endogenous composite study. There are certainly many pros and cons regarding the pooling of data from several investigators. However, we feel that the studies were set up so that we could pool data. And our criteria for the composite was as follows. Patients were to be institutionalized, which would indicate a severity of illness and incapacitation. And they were to have had the global ward behavior administered. Therefore, we excluded two outpatient studies from the composite. In addition, each investigator must have used three treatment groups, trazodone, imipramine, and placebo. This excluded one hospital study in which there was no placebo control. We feel that these are defensible criteria. Again, utilizing a parallel group design, double blinded, with random assignment, variables in the three treatment groups should be the same.

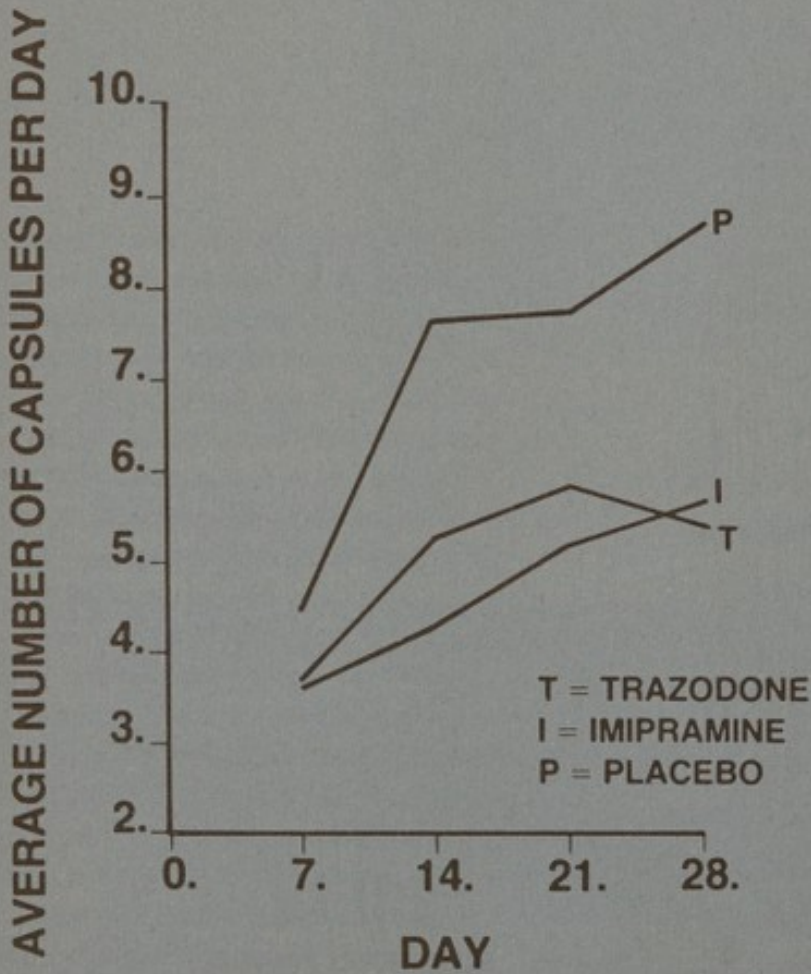


SCI

	<u>T-I</u>	<u>T-P</u>	<u>I-P</u>
Subtest 1 Anger & Hostility	NS	p.05	p.01
Subtest 3 Fear-Worry	NS	p.05	p.05
Subtest 6 Lethargy-Dejection	NS	p.05	NS
Subtest 8 Physical Complaints	NS	p.01	p.10
Subtest 9 Self Depreciation	NS	p.10	p.05

Diap. 16

**AVERAGE DOSAGE AT EACH EVALUATION PERIOD FOR EACH TREATMENT GROUP — CLASS IV**



Diap. 17



*Diapositiva (diap. 24), prego. Bene. Questo è il numero dei pazienti in ciascuno dei tre gruppi di trattamento; quello del placebo è un pò più piccolo perché i Comitati per la tutela della persona fisica non ci hanno permesso di utilizzare lo stesso numero di persone che era stato consentito per il trattamento con gli altri due farmaci. Abbiamo dovuto accettare questa condizione per gli studi controllati con placebo.*

*Il punteggio globale della HAM-D, al punto di partenza indicava dei malati molto depressi ed una reale omogeneità fra essi.*

*(Diap. 25). Osservando i dati dell'intervista clinica strutturata si nota una identità nel profilo dei tre gruppi all'inizio della cura.*

*Prossima diapositiva (diap. 26). In questa diapositiva abbiamo un gruppo di malati severamente depressi.*

*Qualora fosse stata vera l'ipotesi che il trazodone e l'imipramina, nella proporzione di 2 a 1 sono ugualmente efficaci, il numero delle compresse assunte avrebbe dovuto essere lo stesso, mentre per il placebo si sarebbe assistito ad un aumento della dose.*

*Questa ipotesi si è dimostrata vera nella ricerca policentrica, come è brillantemente visibile nelle diapositive.*

*Nella prossima diapositiva (diap. 27) si vede il test (che è piuttosto severo) della riduzione del 50% della HAM-D, dall'inizio alla fine. Trazodone e Imipramina sono significativamente più efficaci del Placebo.*

*Prossima diapositiva (diap. 28). Test della riduzione del 40%. Il trazodone e la imipramina riescono ad abbassare il livello fino a 40 per cento, partendo da una situazione iniziale praticamente uguale, in una misura percentuale significativamente superiore a quella del placebo.*

Next slide, please. Okay. This is the number of patients in each of the three treatment groups. The placebo is somewhat smaller because, again, some human subjects review committees would not allow us to put the same number of patients in the placebo group as we did in the two active treatment groups. This was one of the compromises we had to make in order to do placebo controlled studies. The HAM-D total scores at baseline indicate a depressed population and a very homogenous population at baseline. Again, if one looks at the structured clinical interview, the profiles for the treatment groups show an identical composition at the beginning of treatment.

Next slide, please. Again, a very depressed population. If the hypothesis is true that trazodone and imipramine, on a two to one ratio, are equally effective, then if one looks at the doses given, they should be identical for the two drugs. And that is true in the composite study. And the placebo is indeed not effective and the dose should continue to go up for placebo. This is very nicely demonstrated.

Next slide, please. One looks at HAM-D 50 percent reduction, again from baseline to endpoint, a rather severe, according to our consultants, test of efficacy. Again, trazodone and imipramine are significantly better than placebo.

Next slide, please. Then, as I was looking at the endpoint results, it appeared that from baseline to endpoint, both trazodone and imipramine decreased the HAM-D total score somewhere in the 40 percents. So I looked at, again, a 40 percent reduction in HAM-D total score from endpoint. And these were the results that I obtained. Again, trazodone and imipramine are significantly better than placebo.

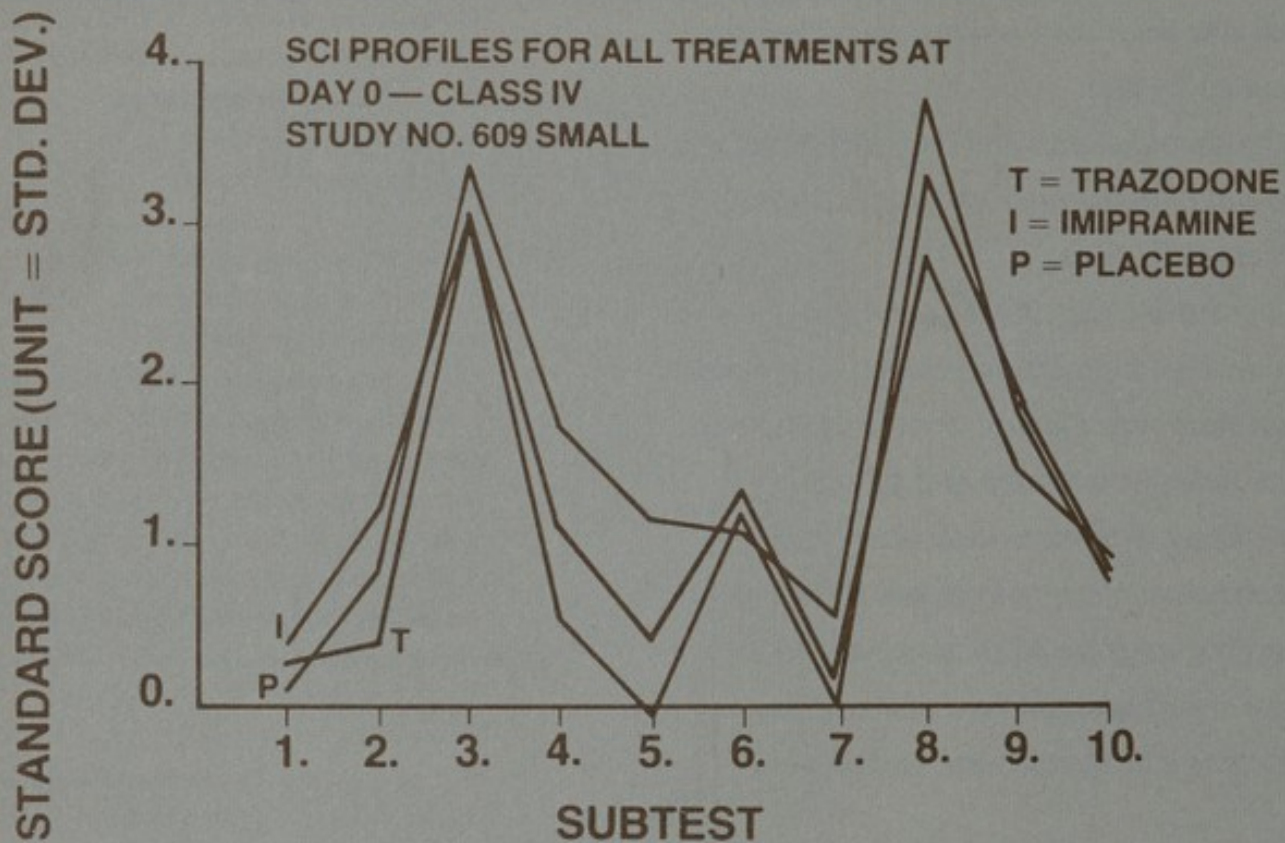


# ENDOGENOUS DEPRESSION STUDY

Joyce G. Small, M.D.

	<u>Patient Population</u>	<u>HAM-D Total Score Baseline</u>
Trazodone	9	23.5
Imipramine	10	25.1
Placebo	9	26.9

Diap. 18



Diap. 19



*In questa diapositiva (diap. 29), vediamo il punteggio globale della HAM-D, da prima del trattamento alla fine. Sia trazodone che imipramina hanno essenzialmente gli stessi punteggi alla fine, o almeno la stessa percentuale di riduzione. Il placebo ha una minore capacità di riduzione, come era da aspettarsi.*

*La prossima diapositiva (diap. 30), prego.*

*Considerando i vari coefficienti della scala HAM-D, vediamo l'effetto riduttivo intorno al 40% della imipramina e del trazodone sul fattore n. 1, ansia somatizzata, in confronto all'effetto molto minore del placebo.*

*Diapositiva successiva (diap. 31). Al punto finale il comportamento dei fattori 2-3-4-5 dimostra una efficacia del Trazodone e dell'Imipramina significativamente maggiore del placebo.*

*Osservando gli items della scala Hamilton, (diap. 32) vi sono quattro items (pulsioni suicide, ansia somatizzata, sintomi somatici generali e ipocondria) sui quali il trazodone ha agito meglio del placebo entro i sette giorni.*

*Si tratta di un tipo di sintomi che apparvero modificarsi molto precocemente in questa popolazione di pazienti.*

*(Diap. 33-33a-33b). Osserviamo ora quello che il comportamento globale di corsia ci ha fornito come risultati; eravamo interessati a sapere se sarebbero stati gli stessi forniti dagli studi individuali che vi ho presentato or ora per dimostrare il perfetto accordo fra ricercatori e personale di corsia.*

*Prossima diapositiva (diap. 34). Questa è l'insieme globale dello stato di gravità della malattia e la quantificazione globale dei miglioramenti (diap. 35-35a) e di nuovo si osserva il perfetto accordo fra il personale che doveva osservarli in corsia e lo psichiatra che li classificava.*

Next slide, please. These are the HAM-D total scores pre-treatment to endpoint. Again, both trazodone and imipramine have the same scores essentially at endpoint, almost the same percent reduction. Placebo has much less reduction, as one would expect.

Next slide, please. One looks at HAM-D factors, factor one, anxiety somatization at endpoint, again, approximately a 40 percent reduction with trazodone and imipramine, much less for placebo, almost identical as far as trazodone and imipramine at endpoint.

Next slide, please. At endpoint, factor two, three, four, and five, trazodone and imipramine are significantly better than placebo.

Next slide, please. Looking at items in the Hamilton rating scale, there were four items in which trazodone was better than placebo at day seven. And that was for suicide, somatic anxiety, for somatic symptoms general, and also for hypochondriasis. These were the type of symptoms that seemed to change very early in this patient population.

Now I want to look at the global ward behavior. We were interested in seeing whether or not, on global ward behavior, we were getting the same sort of results that we had gotten in the individual studies. These are the three individual studies that I just presented, again showing good concordance between the investigators and the ward personnel.

Next slide, please. This is again the total composite on severity of illness and global improvement ratings, again good concordance between the personnel who were observing them on the wards and the psychiatrist who is rating them.



HAM-D 50% REDUCTION BASELINE TO ENDPOINT

<u>Treatment</u>	<u>Improved</u>	<u>Not Improved</u>
Trazodone	5 (56%)	4 (44%)
Placebo	0 (0%)	9 (100%)

Chi-Square Test p.01

<u>Treatment</u>	<u>Improved</u>	<u>Not Improved</u>
Imipramine	2 (20%)	8 (80%)
Placebo	0	9 (100%)

Chi-Square Test NS

Diap. 20

HAM-D TOTAL SCORE ENDPOINT

T-I p.10

T-P p.05

I-P NS

Diap. 21

HAM-D FACTORS

	<u>T-I</u>	<u>T-P</u>	<u>I-P</u>
Factor I Anxiety/Somatization	p.10	p.01	NS
Factor II Retardation	p.05	p.05	NS
Factor III Diurnal Variation	NS	NS	NS
Factor IV Sleep Disturbance & Weight Loss (Over Time)	NS	p.05	NS
Factor V Denial of Illness	NS	NS	NS

Diap. 22



*La prossima diapositiva (diap. 36). Questa è una indagine clinica strutturata, al punto di arrivo. Ed ancora, in tutti i subtests di depressione (paura-preoccupazione, abbandono, letargia, disturbi fisici, autodisistima), il trazodone e la imipramina si sono rivelati significativamente migliori del placebo.*

*La prossima diapositiva (diap. 37). Questo è dimostrato nei profili della SCI. I pazienti trattati con placebo presentato livelli molto più alti sugli items della depressione rispetto a quelli trattati con imipramina e trazodone che sono quasi identici fra loro e molto più bassi del placebo.*

Next slide, please. This is the structural clinical interview, endpoint. And again, fear-worry, lethargy-dejection physical complaints, self-depreciation, all depression subtests, trazodone and imipramine are significantly better than placebo.

Next slide, please. This is demonstrated in the SCI profiles. The placebo patients are much higher on the depression items, imipramine and trazodone almost identical and much lower.

## **Effetti collaterali**

*Prossime diapositive (diap. 38-38a). Prendendo ora in esame gli effetti collaterali clinicamente rilevanti secondo il giudizio di medici e ricercatori notiamo che nel gruppo trazodone vi erano 17 pazienti con effetti collaterali, contro 15 pazienti nel gruppo della imipramina.*

*È interessante peraltro che in questo ultimo gruppo, il 40% degli effetti collaterali rientrava nel tipo anticolinergico: secchezza delle fauci, costipazione, obnubilamento della vista, ritenzione urinaria, mentre un 16% erano quelli che noi chiamiamo effetti collaterali a base neurologica, come il tremore o EPS. Nel gruppo sottoposto al trattamento con trazodone, invece, i 17 pazienti presentavano uno o due sintomi distribuiti in ciascuna delle categorie, da otto a dieci. Si ritiene che la sonnolenza sia uno degli effetti collaterali più frequenti del trazodone. Ero interessato a vedere se vi fosse o no differenza, relativamente a questo effetto collaterale, fra trazodone e imipramina, e, in effetti, non si è verificata.*

Next slide, please. I looked at clinically significant side effects. Those are side effects that the physician or investigator designated as having a significant effect on the patient. There were 17 patients in the trazodone group that had clinically significant side effects versus 15 in the imipramine group. The interesting thing, however, was that in the imipramine group, 40 percent of the clinically significant side effects were in one group, which would be anticholinergic types of side effects. There was dry mouth, constipation, blurred vision, urinary retention. And 16 percent are what I would call neurological side effects. By this I mean EPS or tremor. Whereas trazodone's 17 were scattered with one or two in each of about eight to ten categories. Drowsiness has been frequently indicated as a side effect with trazodone. So I was interested in seeing, in terms of drowsiness as a clinically significant side effect, whether there would be a difference between imipramine and trazodone. And



	<u>Severity of Illness</u>	<u>Clinical Global Improvement</u>	<u>CGI Efficacy Index</u>
T-I	p.05	p.10	p.05
T-P	p.05	p.05	p.01
I-P	NS	NS	NS

Diap. 23

### ENDOGENOUS COMPOSITE STUDY

V. Tuason, M.D.	M. Schuckit, M.D.
J. Escobar, M.D.	N. Coleman, M.D.
J. Gomez, M.D.	L. F. Fabre, M.D., Ph.D.
D. Agallianos, M.D.	J. P. Feighner, M.D.
G. Trapp, M.D.	J. G. Small, M.D.

### COMPOSITE STUDY

	<u>No. Patients</u>	<u>HAM-D Total Scores Baseline</u>
Trazodone	91	29.4
Imipramine	100	30.6
Placebo	<u>72</u>	30.1
	263	

Diap. 24

*Anche negli altri trattamenti compare la sonnolenza, come effetto collaterale clinicamente rilevabile, in un rapporto di 4, nel trattamento con trazodone, 3 in quello con la imipramina e uno in quello con placebo (diap. 38b).*

*Benché io sia riluttante ad alterare i nostri criteri originali per lo studio policentrico debbo rilevare che, se si elimina lo studio di Fabre che riguarda un Day Hospital, non si alterano minimamente le conclusioni. I valori P sono leggermente più alti, comunque queste modificazioni nei due gruppi, trazodone e imipramina, sono dello stesso ordine, il che dimostra ancora una volta che il trazodone si rivela efficace nei casi di depressione molto grave.*

---

there is not. There were four trazodone patients with drowsiness as a clinically significant side effect, and three with imipramine and one with placebo. Though I am reluctant to alter our original criteria for the composite, if one removed Dr. Fabre's study, which was the day hospital, it would not alter the conclusions at all. The P values are slightly higher. However, these changes are the same for both trazodone and imipramine. This is additional evidence showing that trazodone is effective in severely depressed patients.

---

## **Il trazodone nelle depressioni nevrotiche**

*Adesso passiamo a considerare le ricerche compiute su pazienti esterni, condensate negli studi dei Dr.ri Rickels e Goldberg-Finnerty.*

### **Studio Dr. Rickels**

*Il Dr. Rickels è professore di psichiatria all'Università di Pennsylvania ed ha grande esperienza nel campo. Questa diapositiva (diap. 39) ci mostra come sono stati suddivisi nei vari gruppi gli uomini e le donne rispettando la stessa proporzione fra i due sessi in ciascun gruppo di trattamento, con prevalenza del sesso femminile sul maschile.*

Now let's look at the outpatient studies, represented in the studies done by Dr. Rickels and Drs. Goldberg and Finnerty.

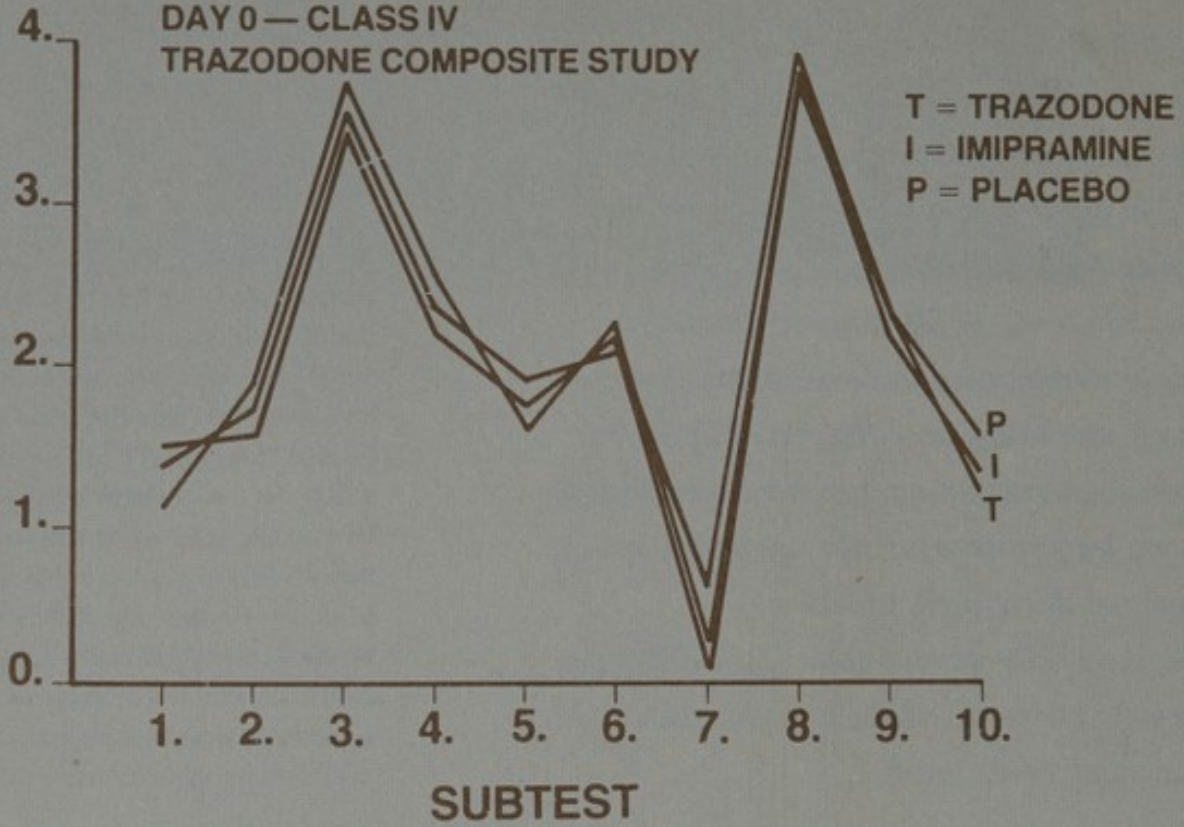
Dr. Rickels is professor of psychiatry at the University of Pennsylvania, and has extensive experience in these types of studies.

Next slide, please. This is to show the sex distribution, to show again comparability between groups, approximately the same numbers of males and females in each treatment group, more females than males.



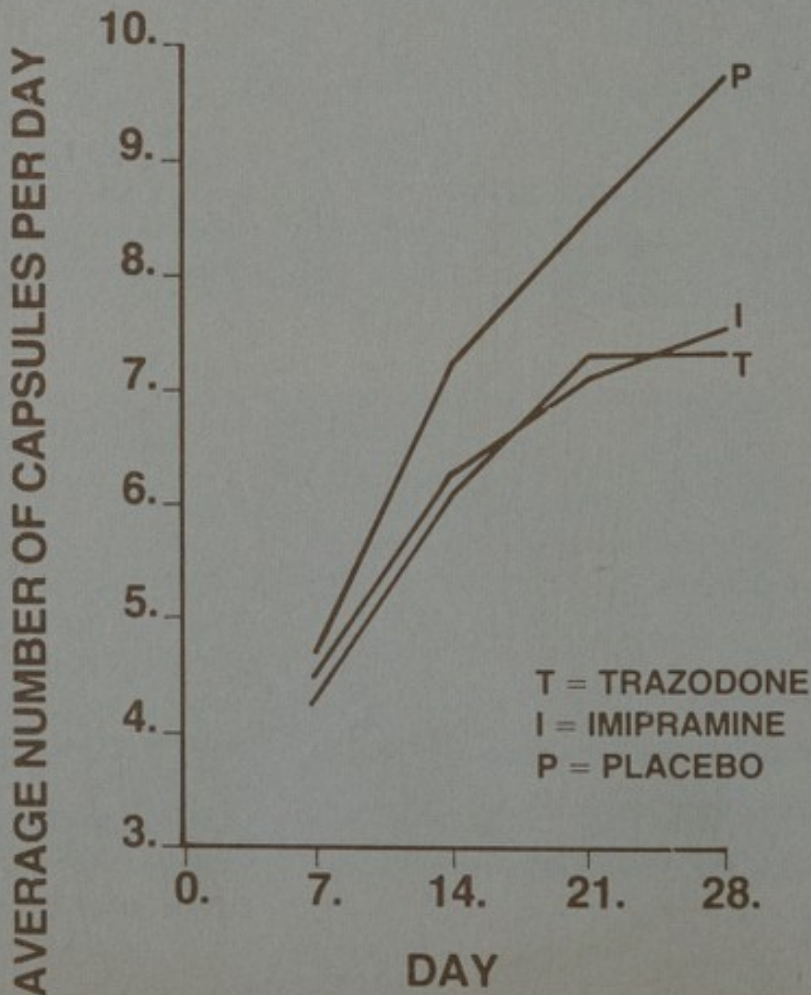
STANDARD SCORE (UNIT = STD. DEV.)

SCI PROFILES FOR ALL TREATMENTS AT  
DAY 0 — CLASS IV  
TRAZODONE COMPOSITE STUDY



Diap. 25

AVERAGE DOSAGE AT EACH EVALUATION  
PERIOD FOR ALL TREATMENTS — CLASS IV  
TRAZODONE COMPOSITE STUDY



Diap. 26



*Diapositiva (diap. 40). Questa mostra l'inizio della sintomatologia; si può notare che la maggior parte dei pazienti presentavano dei sintomi che persistevano da tre mesi e più.*

*In questa diapositiva (diap. 41) notiamo che il grado di depressione va da moderato a notevole.*

*In questa diapositiva (diap. 42) abbiamo un gruppo di pazienti con depressione cronica.*

*La prossima diapositiva (diap. 43). Sebbene la riduzione del 50% dal punto di partenza a quello di arrivo sia probabilmente un buon criterio di giudizio per le depressioni endogene, molte persone con le quali ne avevo parlato, non pensavano che lo stesso criterio sarebbe stato adatto anche per i pazienti di tipo nevrotico.*

*Comunque decidemmo di osservarlo. Come potete notare, trazodone e amitriptilina si sono rivelati migliori del placebo, utilizzando questo metro di misura di efficacia.*

*Anche in questa diapositiva (diap. 44), trazodone e amitriptilina si rivelano più efficaci del placebo, per quanto riguarda il punteggio globale, al punto finale della scala Hamilton-D.*

*Ciò vale anche per la riduzione percentuale. È interessante notare che la riduzione riscontrata, dal 44 al 46%, è quasi uguale a quella che si era verificata nel gruppo policentrico.*

*Per quanto riguarda i singoli coefficienti della scala Hamilton-D, abbiamo usato sei fattori invece di cinque nei pazienti con depressione nevrotica.*

*Trazodone e amitriptilina si sono rivelati migliori del placebo sul fattore tre, disturbi della percezione (tipico item di depressione) e sul fattore quattro, disturbi del sonno (diap. 45).*

Next slide, please. This is onset of symptoms. And again, if you will notice, the majority of patients have had symptoms which had existed for three months or more.

Next slide, please. The degree of depression is moderate to marked.

Next slide, please. This group of patients had a chronic type of depression.

Next slide, please. Though 50 percent reduction from baseline to endpoint is probably a good criterion for endogenous most people that I talked to did not feel that it would probably be appropriate for neurotic types of patients. However, we decided to look at it. If you will look at it, you will notice that both trazodone and amitriptyline are better than placebo, utilizing that measure of efficacy.

Next slide, please. If you look at HAM-D total scores at endpoint, again trazodone and amitriptyline are both effective, better than placebo. And essentially, again, the same percent reduction by trazodone and amitriptyline. It is interesting that the reduction here, 44 and 46 percent, is almost identical to that seen in the composite.

Next slide, please. HAM-D factors, we used six factors rather than five factors in the neurotic patients. Factor three, cognitive disturbance, is essentially a depressed item, factor four, sleep disturbance. And again, trazodone and amitriptyline are significantly better than placebo.



HAM-D- 50% REDUCTION FROM BASELINE TO ENDPOINT

<u>Treatment</u>	<u>Improved</u>	<u>Not Improved</u>
Trazodone	43 (47%)	48 (53%)
Placebo	18 (25%)	54 (75%)

Chi-Square Test      p. 01

<u>Treatment</u>	<u>Improved</u>	<u>Not Improved</u>
Imipramine	57 (57%)	43 (43%)
Placebo	18 (25%)	54 (75%)

Chi-Square Test      p. 01

Diap. 27

If a 40% reduction in HAM-D total score at endpoint is used the following results are obtained.

<u>Treatment</u>	<u>Improved</u>	<u>Not Improved</u>
Trazodone	52 (57%)	39 (43%)
Imipramine	62 (62%)	38 (38%)
Placebo	24 (33%)	48 (67%)

Chi-Square Test      T vs. P p. 01  
                                 I vs. P p. 01

Diap. 28

HAM-D- TOTAL SCORE ENDPOINT

<u>Treatment</u>	<u>Pre-Treatment</u>	<u>Endpoint</u>	<u>% Reduction</u>
Trazodone	29.4	15.8	46%
Imipramine	30.6	15.8	48%
Placebo	30.1	23.4	22%

Diap. 29



*Sulla base di un questionario medico (diap. 46-47), sia medico che paziente hanno fornito risposte concordanti in base alle quali sia il trazodone che l'amitriptilina, in rapporto alla scala del miglioramento globale e a quella della gravità della malattia, risultano significativamente più efficaci del Placebo.*

*Prossima diapositiva (diap. 48). Trazodone e amitriptilina sono significativamente migliori del placebo anche con riferimento ad alcuni sintomi: depressione, ansia, tensione, senso di inferiorità, paura, che sono alcuni fattori della symptom checklist di Lipman-Rickels, scala di autoclassificazione. Si può notare ancora che sul sintomo della tensione, l'amitriptilina non ha agito; su quello della depressione vi è stata solo una tendenza per l'amitriptilina contro una azione altamente significativa del trazodone.*

*Nella prossima diapositiva (diap. 49) vediamo la maggiore efficacia di trazodone e amitriptilina rispetto al placebo sul punteggio globale alla fine.*

*Diapositiva (diap. 50). Trazodone e amitriptilina si rivelano più efficaci del placebo sui due tipi di ansia, somatica e psichica, fattori della Hamilton anxiety scale.*

*Nella diapositiva (diap. 51) vediamo che sul punteggio globale POMS alla fine il trazodone si rivela migliore del placebo, non così l'amitriptilina.*

*Altra diapositiva (diap. 52). Ancora la maggiore efficacia del trazodone rispetto al placebo su ansia, tensione e rabbia-ostilità.*

*Altra diapositiva (diap. 53). Anche secondo la valutazione del medico, sia il trazodone che l'amitriptilina sono significativamente più efficaci del placebo.*

On physician's questionnaire, again these were global improvement rating scales and severity of illness scales. Trazodone and amitriptyline are significantly better than placebo. Both doctor and patients are in agreement in terms of improvement. Next slide, please. Lipman-Rickels symptom checklist 56, which is a self-rating scale, factors such as depression, anxiety, tension, and inferiority, fearful, trazodone and amitriptyline again are significantly better than placebo. If you will notice here, however, on tension, amitriptyline was not. On the depression item, there was a trend for amitriptyline versus a highly significant one for trazodone.

Next slide, please. Total score at endpoint, again both trazodone and amitriptyline are significantly better than placebo.

Next slide, please. The Hamilton anxiety scale, both somatic anxiety and psychic anxiety factors of the Hamilton anxiety scale, trazodone and amitriptyline were better.

Next slide, please. This is the POMS total score at endpoint. Trazodone is significantly better than placebo. Amitriptyline was not.

Next slide, please. Again, tension, anxiety, anger-hostility, trazodone was significantly better than placebo.

Next slide, please. Physician's evaluation at endpoint again shows both trazodone and amitriptyline to be significantly better than placebo.



HAM-D FACTORS

FACTOR I (ANXIETY/SOMATIZATION) ENDPOINT

<u>Treatment</u>	<u>Pre-Treatment</u>	<u>Endpoint</u>	<u>% Reduction</u>
Trazodone	8.8	5.3	40%
Imipramine	9.4	5.7	39%
Placebo	9.0	8.0	11%

Diap. 30

HAM-D FACTORS

	<u>T-I</u>	<u>T-P</u>	<u>I-P</u>
Factor II Retardation	NS	p.01	p.01
Factor III Diurnal Variation	NS	p.01	p.01
Factor IV Sleep Disturbance & Weight Loss	NS	p.01	p.01
Factor V Denial of Illness	NS	p.01	p.01

Diap. 31

ANALYSIS OF ITEMS AT DAY 7

	<u>T-I</u>	<u>T-P</u>	<u>I-P</u>
Item 3 Suicide	NS	p.01	p.05
Item 11 Anxiety Somatic	p.05	p.01	NS
Item 13 Somatic Symptoms (General)	NS	p.05	p.05
Item 15 Hypochondriasis	NS	p.05	p.01
Item 19 Depersonalization and Derealization	NS	NS	p.05
Item 21 Obsessive and Compulsive Symptoms	NS	NS	p.05

Diap. 32



*Lo stesso vale anche secondo la autovalutazione del paziente che fornisce differenze altamente significative.*

*Altra diapositiva (diap. 54). Interruzione del trattamento.*

*Circa lo stesso numero di pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di comparsa di effetti collaterali nei tre gruppi sperimentali. Molti di più comunque hanno interrotto il trattamento nel gruppo dei pazienti trattati con placebo che di quelli trattati con amitriptilina o con trazodone a causa di assenza di miglioramento o per mancanza di efficacia.*

*Nella prossima diapositiva (diap. 55) viene dimostrata l'inefficacia del placebo, in riferimento alla dose la cui curva si eleva molto più rispetto all'amitriptilina e al trazodone, le cui curve procedono invece a un livello più basso, appaiate.*

### **Studio Dr. Goldberg e Dr. Finnerty**

*In questa diapositiva abbiamo lo studio dei Dr.ri Goldberg e Finnerty; vi sono più uomini che donne in toto, ma la stessa proporzione fra uomini e donne in ciascuno dei tre gruppi di trattamento (diap. 56).*

*Diapositiva (diap. 57). Per quanto riguarda l'inizio dei sintomi di nuovo potete notare che nella maggior parte dei malati i sintomi perduravano da tre mesi e più.*

*Diapositiva (diap. 58). Tipo di depressione – Da moderata a notevole; in questo gruppo vi erano più malati in fase acuta di depressione che in fase cronica (diap. 59).*

*Questa diapositiva (diap. 60) ci mostra che al test della riduzione del 50% dall'inizio alla fine, amitriptilina e trazodone non si differenziano in*

This was the patient evaluation at endpoint, again with similar results, again highly significant differences.

Next slide, please. Drop outs. Again, about the same number of patients dropped out as side effects for the three treatment groups. However, many more patients in the placebo group dropped out that either in trazodone or amitriptyline, because they did not get better or for lack of efficacy.

Next slide, please. Again, this is the dose, showing amitriptyline and trazodone to be essentially the same in terms of dose, and placebo going much higher, again showing the lack of efficacy for placebo.

Next slide, please. Now, this is Drs. Goldberg and Finnerty's study. And again, more males than females and comparable numbers of patients in males and females in each of the three treatment groups.

Next slide, please. Again, onset of symptoms, again you will notice that most patients, the majority of patients, had symptoms lasting three months or longer. Next slide, please. Type of depression, moderate to marked. In this patient group, there were more acutely depressed than chronic patients.

Next slide, please. One looks at 50 percent reduction baseline to endpoint, in this study, there were no significant differences for either amitriptyline or trazodone versus



	<u>GWB Endpoint</u>		
	<u>T-I</u>	<u>T-P</u>	<u>I-P</u>
Item 2 Appear slowed down, fatigued and lacking energy?	NS	p. 10	p. 01
Item 3 Complain of feeling tired, worn out, lacking in energy?	NS	NS	p. 01
Item 5 Complain of feeling anxious, worried, or afraid?	NS	p. 05	p. 01
Item 6 Appear depressed, blue, or despondent?	NS	p. 05	p. 01

Diap. 33

	<u>GWB Endpoint</u>		
	<u>T-I</u>	<u>T-P</u>	<u>I-P</u>
Item 7 Report feeling blue, depressed, or despondent?	NS	p. 05	p. 01
Item 10 Express concern with his bodily health?	NS	NS	p. 05
Item 11 Seem preoccupied with feelings of guilt or worthlessness?	p. 10 I better than T	NS	p. 10
Item 12 Have difficulty in sleeping at night?	NS	p. 01	p. 01

Diap. 33a



*misura statisticamente significativa dal placebo in ragione di una incidenza abbastanza alta di placebo-responsività. Il trazodone, pur mostrando una tendenza positiva, non raggiunge il limite di significatività.*

*Amitriptilina e placebo sono quasi allo stesso livello, il trazodone è alquanto più su.*

*Osservando i punteggi globali, al termine del trattamento, non vi sono differenze significative (diap. 61). Peraltro il trazodone è stato più efficace del placebo, in tutti i tempi di controllo (diap. 62). I punteggi finali del gruppo trattato con trazodone, sono molto più bassi, l'amitriptilina è più vicina al placebo, il placebo è alquanto più alto.*

*Osservando alcuni fattori della HAM-D: disturbi della percezione (diap. 63), rallentamento, (diap. 64) entrambi items di depressione, si nota che il trazodone è migliore del placebo.*

*Un miglioramento globale è stato notato da medico (diap. 65) e pazienti (diap. 66) con l'uso del trazodone. Anche in questa diapositiva (diap. 67), controllo al 7° giorno, pazienti e medici notano la maggior efficacia del trazodone, rispetto all'amitriptilina.*

*Osservando la Lipman. Ryckels SCL 56, (diap. 68) vi era il solo fattore numero due, della tensione, che alla fine era significativo; il trazodone si è rivelato migliore del placebo.*

*Altra diapositiva (diap. 69). Anche con i punteggi finali della scala di Hamilton per l'ansia, il T. è risultato più efficace del placebo, il cui comportamento è assolutamente identico a quello dell'amitriptilina.*

*Altra diapositiva (diap. 70). Maggior efficacia del trazodone rispetto al placebo sul fattore dell'ansia psichica della HAM - A.*

placebo. It almost reaches a trend for trazodone, but not quite. Again, utilizing this, there was a fairly high placebo response. Amitriptyline and placebo are about equal. Trazodone is somewhat higher. Next slide, please. If you look at HAM-D total scores there are no endpoint differences. However, trazodone was better than placebo over time. These are the scores again. Trazodone has much lower endpoint scores, amitriptyline nearer to placebo, placebo somewhat high. Next slide, please. If you look at the HAM-D factors cognitive disturbance, retardation, both of these are depressed items, trazodone is better than placebo. Next slide, please. One looks at global improvement, doctor's opinion, patient's opinion, again both doctors and patients perceive trazodone as being more effective than placebo. Next slide, please. By day seven, both patients and doctors thought trazodone was significantly better than amitriptyline. Next slide, please. In the Lipman-Rickels symptom checklist 56, there was only one factor that was significant at endpoint, and that was set two, which is tension, Trazodone was significantly better than placebo. Next slide, please. Hamilton anxiety scale, total score at endpoint, trazodone significantly better than placebo. Again you can see the scores. Amitriptyline and placebo are essentially the same. Trazodone is much less. Next slide, please. HAM-A factors, psychic anxiety, trazodone better than placebo.



	<u>GWB Endpoint</u>		
	<u>T-I</u>	<u>T-P</u>	<u>I-P</u>
Item 13 Withdraw from other patients, avoid conversations and tend to stay to himself?	NS	NS	p. 05
Item 17 Report thought content or thinking of a very unusual or bizarre nature?	NS	NS	p. 10
Item 19 Appear excited of "high" emotionally?	NS	NS	p. 10 P better than I

Diap. 33b

<u>SEVERITY OF ILLNESS Endpoint</u>			
<u>Treatment</u>	<u>Pre-Treatment</u>	<u>Endpoint</u>	<u>% Reduction</u>
Trazodone	5.0	3.4	32%
Imipramine	5.0	3.3	34%
Placebo	5.1	4.1	20%

Diap. 34

	<u>Clinical Global Improvement (CGI)</u>	<u>CGI Efficacy Index</u>
T-I	NS	NS
T-P	p.01	p.01
I-P	p.01	p.01

Diap. 35



*Altra diapositiva (diap. 71); POMS; nessuna differenza significativa alla fine; comunque, il trazodone ha un punteggio molto più basso; l'amitriptilina è una via di mezzo, il placebo molto più alto.*

*Altra diapositiva (diap. 72). Rabbia – ostilità. Il trazodone è migliore del placebo in modo significativo.*

*Altra diapositiva (diap. 73). Anche secondo la valutazione medica, il trazodone si rivela migliore; l'amitriptilina presenta una posizione intermedia fra il trazodone e il placebo.*

*Altra diapositiva (diap. 74). All'incirca lo stesso numero di interruzioni del trattamento a causa di comparsa di effetti collaterali.*

*La mancanza di efficacia ricorre invece con frequenza due volte maggiore per il placebo come causa di interruzione, mentre nel gruppo del trazodone un maggior numero di pazienti interrompevano il trattamento perché avvertivano miglioramento.*

*Questo è il motivo per cui vi è differenza fra trazodone e amitriptilina in termini di numeri.*

*Altra diapositiva (diap. 75). Per quanto riguarda il dosaggio, il trazodone procede a plateau. Per la amitriptilina, che secondo le rating scales sembrerebbe inefficace, si nota un aumento progressivo delle dosi come per il placebo.*

*Con questa diapositiva si conclude l'esposizione sulle depressioni neurotiche.*

## **Ancora sugli effetti collaterali**

*Adesso vorrei porre l'attenzione sugli effetti collaterali anticolinergici, riscontrati negli studi delle depressioni endogene dove si aveva per controllo attivo l'imipramina.*

*Noi ci proponevamo di confermare o meno che anche nell'uomo mancavano con il trazodone gli effetti*

Next slide, please. POMS, there were no significant differences at endpoint. However trazodone had a much lower score. Amitriptyline is sort of intermediate. And placebo is higher.

Next slide, please. Anger-hostility, trazodone is significantly better than placebo.

Next slide, please. Physician's evaluation, again trazodone is significantly better than placebo. Again, amitriptyline is somewhat intermediate between trazodone and placebo.

Next slide, please. One looks at drop outs, again side effects approximately the same number. Again, there are twice the drop outs for placebo for lack of efficacy. And trazodone had more patients who dropped out or discontinued because they felt improved. That is why there is a difference between trazodone and amitriptyline there in terms of numbers.

Next slide, please. If one looks at the dose, trazodone goes up in plateaus.

Amitriptyline, which, when you look at the rating scales, would indicate that it was perceived as not being as effective, the dose continues to go up towards that of placebo.

That finishes the neurotic studies.

Now I would like to look at the anticholinergic side effects. These were based on all the endogenous studies in which we used imipramine as a control. What we were trying to see is whether or not we could demonstrate in humans the lack of anticholinergic side effects that the animal pharmacology would seem to



GWB ENDPOINT

ITEM 21 SEVERITY OF ILLNESS RATINGS, ENDPOINT

T-I	NS
T-P	p. 01
I-P	p. 01

ITEM 22 GLOBAL IMPROVEMENT, ENDPOINT

T-I	NS
T-P	p. 05
I-P	p. 01

Diap. 35a

SCI ENDPOINT

	<u>T-I</u>	<u>T-P</u>	<u>I-P</u>
Subtest 1 Anger-Hostility	NS	NS	p.05
Subtest 2 Conceptual Dysfunction	NS	NS	p.05
Subtest 3 Fear-Worry	NS	p.05	p.01
Subtest 6 Lethargy-Dejection	p.05 I better than T	p.01	p.01
Subtest 8 Physical Complaints	NS	p.05	p.01
Subtest 9 Self-Depreciation	p.10 I better than T	p.05	p.01

Diap. 36



*anticolinergici, come la farmacologia animale sembrava indicare.*

*La prima diapositiva (diap. 76) rappresenta uno dei tali effetti: la secchezza delle fauci. Nella incidenza percentuale del sintomo la differenza tra trazodone e imipramina è stata altamente significativa mentre non vi è stata differenza fra trazodone e placebo.*

*Altra diapositiva (diap. 77). Anche per quanto riguarda l'obnubilamento della vista, non vi è stata differenza significativa fra trazodone e placebo, mentre è stata molto significativa fra trazodone e imipramina.*

*Altra diapositiva (diap. 78): disturbi gastro-intestinali e stitichezza. Ancora una certa differenza fra trazodone e imipramina, nessuna fra trazodone e placebo.*

*Altra diapositiva (diap. 79): ritenzione urinaria: lo stesso risultato.*

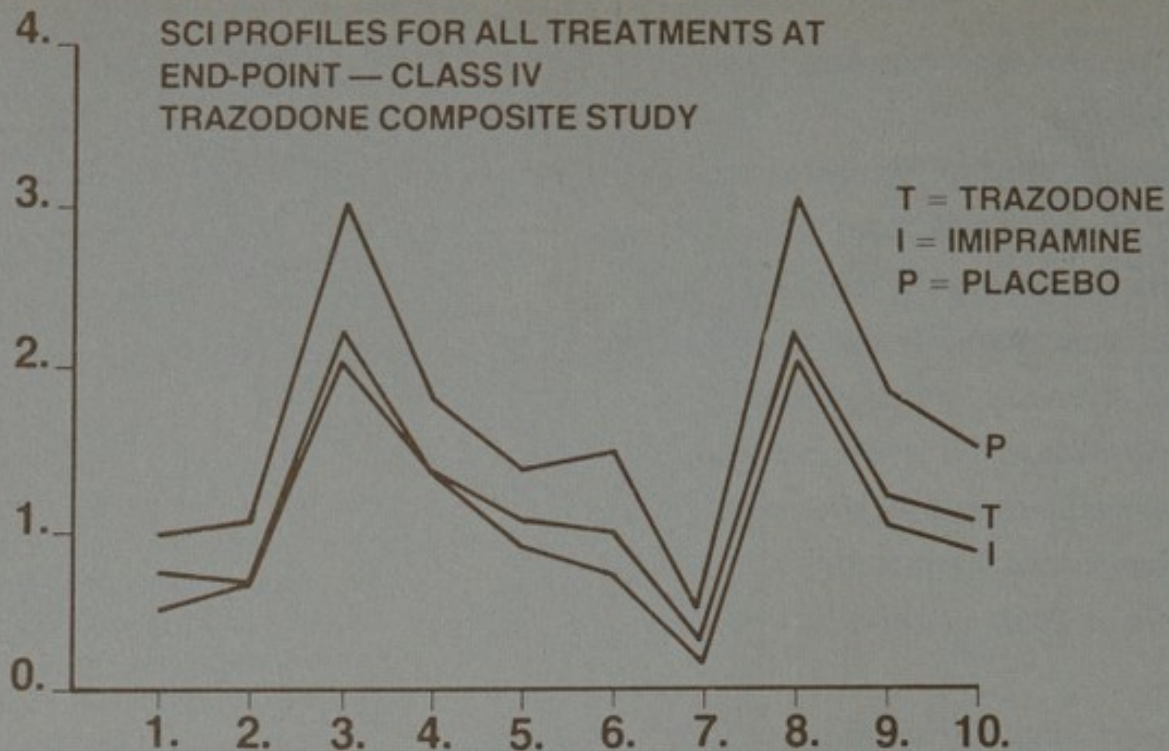
*Altra diapositiva (diap. 80). Per quanto concerne la situazione complessiva degli effetti collaterali anticolinergici (intendendo che la presenza di uno o più di essi deve definire il paziente come soggetto ad effetti collaterali di questo tipo) possiamo notare che il 51 per cento dei pazienti sottoposti a trattamento con imipramina presentavano uno o più di questi disturbi, contro un venti per cento dei pazienti sottoposti al trazodone e un quindici per cento di pazienti trattati con placebo; ne risulta che non c'è differenza fra il trazodone e il placebo e vi è invece differenza significativa rispetto alla imipramina. Per favore luce.*

*In definitiva io penso che possa essere tratta la conclusione che quanto indicava la farmacologia animale circa la assenza di effetti anticolinergici del trazodone è stato confermato dalla clinica. Ciò rappresenta una delle più importanti differenze tra il trazodone e i triciclici.*

indicate. In the first slide, we are going to look at dry mouth. There are highly significant differences in incidence between trazodone and imipramine on this symptom. There is no significant difference between trazodone and placebo on this side effect. Next slide, please. One looks at blurred vision, the same thing is true. There is no significant difference between trazodone and placebo, highly significant difference between trazodone and imipramine. Next slide, please. Bowel movement disturbances or constipation, again there are some differences between imipramine and trazodone, and none between trazodone and placebo. Next slide, please. And the same is true for delay of urine flow. Next slide, please. Finally, if one looks at all the anticholinergic side effects – by this I mean that if any patient had one or more occurrence of an anticholinergic side effect, that patient was said to have an anticholinergic side effect – 51 percent of the imipramine patients had one or more of the anticholinergic side effects as versus 20 percent of the trazodone patients and 15 percent of the placebo. Again, the significant difference is between trazodone and imipramine. And there is no difference between trazodone and placebo. Do you want to turn the lights on, please? Again, I think the conclusion can be reached that the animal pharmacology, which indicated that trazodone did not have any anticholinergic side effects, has been confirmed. This would be one of the major differences of trazodone versus the tricyclics.



STANDARD SCORE (UNIT = STD. DEV.)



Diap. 37

CLINICALLY SIGNIFICANT SIDE EFFECTS, BY SIDE EFFECT AND

TREATMENT GROUP:

Side Effect	T	I	P
Anticholinergic Side Effects (Dry Mouth, Constipation, Blurred Vision, Urinary Retention)	0	9	0
Allergy	1	1	0
Tremor	0	1	0
Cogwheel Rigidity, Akathisia, Abnormal Movements	0	3	0

Diap. 38

CLINICALLY SIGNIFICANT SIDE EFFECTS, BY SIDE EFFECT AND

TREATMENT GROUP:

Side Effect	T	I	P
Urinary Retention, Retrograde Ejaculation	0	1	0
Hypotension	2	2	0
Restlessness, Increased Anxiety	2	2	0
Dizziness, Loss of Balance	3	2	1
Decreased Energy	2	0	0

Diap. 38a



## Deduzioni conclusive

### Sulla efficacia

*Tiro brevemente le somme sul discorso della efficacia. Le cinque ricerche individuali presentate, due sulle depressioni nevrotiche e tre su quelle endogene, hanno dimostrato la maggior efficacia del trazodone rispetto al placebo; la ricerca policentrica che abbiamo messo insieme conferma che trazodone e imipramina sono identici, in termini di efficacia.*

*Poi ci sono ancora tre ricerche che non ho esposto e che definisco secondarie ai fini della dimostrazione di efficacia; quella del Dott. Hin e quella dei Dott.ri Fabre e Feighner a lungo termine. Esse sono ben controllate, ma hanno come termine di confronto solo la Imipramina e non il Placebo. In queste ricerche trazodone e imipramina hanno dimostrato la stessa efficacia.*

*Io penso che questi studi dimostrino in modo certo che il Trazodone è un antidepressivo con un livello di efficacia pari a quello dei tricyclici.*

### Sulla sicurezza del Trazodone (e su di un caso di overdose)

*Per quanto riguarda la sicurezza, abbiamo avuto una ulteriore riprova da un solo caso di superdosaggio. Si tratta di una donna che, dopo aver ingerito 7 grammi e mezzo di trazodone (150 compresse da 50 mg), ha guidato la macchina per circa mezz'ora prima di essere colta dal sonno. Andata fuori strada, tre ore più tardi è stata trovata dalla polizia e portata al pronto intervento. Non ha avuto bisogno di cure particolari e tre giorni dopo era data E.C.T.*

Summary. Let me summarize briefly the efficacy. We presented five individual studies, three endogenous studies and two neurotic studies, that stand alone and show conclusively that trazodone is significantly better than placebo. We have put together a composite study. Again, this is confirmation of the three individual endogenous studies, and shows again that trazodone and imipramine are essentially identical in terms of efficacy.

There are three studies which I have not reviewed, which I call secondary studies in terms of evidence of efficacy. These are well-controlled studies. They have imipramine as the positive control. However, they do not have a placebo control. These three studies are Dr. Hin's study, Dr. Fabre's study, long-term, and Dr. Feighner's long-term study. Again, imipramine and trazodone in these studies are equally effective.

I think these studies conclusively demonstrate the effectiveness of trazodone as an antidepressant, with the same spectrum of efficacy as the tricyclics.

In terms of further evidence of safety, we have had only one patient who has tried to overdose. That patient took seven and a half grams of trazodone, 150 50 milligrams tablets. She was driving her car after she took this, and drove for about 30 minutes before she became sleepy, pulled over to the side of the road, and was found about three hours later, I believe, by the state police. She was taken to the emergency room, and needed essentially no treatment, was then given E.C.T. three days later.



CLINICALLY SIGNIFICANT SIDE EFFECTS, BY SIDE EFFECT AND

TREATMENT GROUP:

<u>Side Effect</u>	<u>T</u>	<u>I</u>	<u>P</u>
Drowsiness	4	3	1
Heart Palpitations, AV Block	0	1	0
"Spaced Out" Feeling	1	0	0
Headache	1	0	0
Eyes Itching	1	0	0

Diap. 38b

NEUROTIC DEPRESSION STUDY

K. Rickels, M.D.

Sex Distribution

	<u>T</u>	<u>A</u>	<u>P</u>	<u>Total</u>
Male	16 (34%)	17 (36%)	17 (33%)	50 (34%)
Female	31 (66%)	30 (64%)	34 (67%)	95 (66%)
Total	47	47	51	145

Diap. 39

Onset of Symptoms

	<u>T</u>	<u>A</u>	<u>P</u>	<u>Total</u>
Not Stated	1	2	0	3
4 weeks	1	6	1	8
4wks - 3mos	8	4	5	17
3mos - 6mos	7	3	5	15
6mos - 1yr	12	8	4	24
1yr - 2yrs	7	5	8	20
2yrs - 3yrs	3	8	5	16
3yrs & over	8	11	23	42
Total	47	47	51	145

Diap. 40



*Mai abbiamo osservato casi di blocco atrio-ventricolare negli E.C.G. dei pazienti che assumevano trazodone; vi sono stati invece tre pazienti nei nostri studi endogeni, che avevano presentato blocco AV a seguito di somministrazione di imipramina. Uno di questi pazienti fu sottoposto successivamente al trazodone e il blocco AV scomparve.*

*In conclusione, è stato dimostrato che il trazodone presenta largo margine di sicurezza in quanto anche un eventuale superdosaggio è meno pericoloso dei triciclici, che la sua efficacia è uguale a quella delle sostanze tricicliche, che non procura effetti collaterali anticolinergici, né situazioni di blocco AV e non interferisce sulla conduzione cardiaca, come indicano anche gli studi condotti su animali.*

*Infine il sovradosaggio offre un margine di sicurezza di gran lunga maggiore che non i triciclici.*

*Penso quindi di poter dire che gli studi fatti negli USA confermano i risultati delle ricerche condotte in Europa.*

*Passo la parola al Dott. Majewski.*

*Dr. Camp; Ci sono domande per il Dr. Newton?*

We have had no incidents of AV block in any of one of the EKGs that we have done on patients taking trazodone. We did find three patients in our endogenous studies with imipramine, three imipramine patients that developed AV block. One of these patients was subsequently switched to trazodone, and the AV block disappeared. I think that we have demonstrated rather conclusively both the efficacy and the safety of trazodone, and that there are differences between trazodone and the tricyclics. I think that we have shown that it has equal efficacy to that of the tricyclics. I think that we have shown that it does not have anticholinergic side effects, and the side effects profile differs from the tricyclics, particularly in regard to the clinically significant side effects that I talked about. Again there is no AV block. Our animal studies would indicate that there is no cardiac conduction problems with trazodone. Again, overdose appears to be much safer than the tricyclics. In conclusion, I would like to say that I think our work in the United States confirms the work previously done in Europe. And now I will turn it over again to Dr. Majewski.

Dr. CAMP: I wonder, Dr. Majewski, if there were any questions for Dr. Newton.

---

## **Conclusioni Dr. Majewski**

*Dott. Majewski: Desidererei, prima che si passasse alle domande, concludere questa presentazione richiamando la vostra attenzione su quelle che noi riteniamo le proprietà più importanti del trazodone, che ora vi passerò in rassegna.*

Dr. MAJEWSKI: We will entertain questions. Let me just tie it up. To conclude this presentation, I should like to draw your attention to what we believe are the most important claims for trazodone. We have a handout with the list of claims on it. Allow



Type of Depression (Degree)

	<u>T</u>	<u>A</u>	<u>P</u>	<u>Total</u>
Not Stated	2	1	1	4
Mild	2	1	1	4
Moderate	28	25	24	77
Marked	15	20	25	60
Total	47	47	51	145

Diap. 41

Type of Depression (Chronicity)

	<u>T</u>	<u>A</u>	<u>P</u>	<u>Total</u>
Not Stated	4	0	1	5
Acute	13	12	14	39
Chronic	30	35	36	101
Total	47	47	51	145

Diap. 42

HAM-D 50% REDUCTION BASELINE TO ENDPOINT

<u>Treatment</u>	<u>Improved</u>	<u>Not Improved</u>
Trazodone	22 (47%)	25 (53%)
Placebo	14 (27%)	37 (73%)

Chi-Square Test p.05

<u>Treatment</u>	<u>Improved</u>	<u>Not Improved</u>
Amitriptyline	22 (47%)	25 (53%)
Placebo	14 (27%)	37 (73%)

Chi-Square Test p.05

Diap. 43

HAM-D TOTAL SCORE ENDPOINT

T-A = N.S.

T-P = p.01

A-P = p.01

HAM-D TOTAL SCORE

	<u>Pretreatment</u>	<u>Endpoint</u>
Trazodone	26.1	14.3 (44%)
Amitriptyline	28.4	15.2 (46%)
Placebo	25.7	17.9 (30%)

70

Diap. 44

*Primo, il trazodone si presenta come prototipo di una nuova classe di antidepressivi, assolutamente diverso dai triciclici o da altre sostanze anti - MAO.*

*Secondo, il farmaco ha mostrato di essere efficace per il trattamento sia delle depressioni endogene che di quelle neurotiche, come risulta dalle ricerche a doppia cecità.*

*Inoltre ha dimostrato di avere un effetto terapeutico fin dalla prima settimana di cura.*

*Terzo, il trazodone si è dimostrato efficace nel trattamento dei vari disturbi depressivi accompagnati da stati d'ansia.*

*Quarto, non provoca effetti collaterali anticolinergici come gli antidepressivi a formula triciclica.*

*Quinto, non procura disturbi nella sfera cardiaca, come accade invece con gli antidepressivi usati correntemente, tipo i triciclici.*

*In breve, il trazodone va incontro alla corrente necessità medica per una rapida, sicura, efficace azione antidepressiva.*

*Vi ringrazio e passo alle domande.*

---

me to read these claims. Number one, trazodone is a unique new class of antidepressant, not a tricyclics nor an MAO inhibitor. Number two, the drug has been shown effective in the treatment of endogenous and neurotic depression, using well-controlled studies. It provides symptomatic relief in the first week of therapy. Number three, trazodone is effective in treating depressive disorders accompanied by anxiety. Four, the drug has no anticholinergic side effects in contrast to the tricyclics antidepressants. Five, trazodone does not appear to have any significant cardiotoxicity, unlike the currently used tricyclic antidepressants. In short, trazodone meets the current medical need for a fast, safe, effective relief of depression.

We want to thank you for your attention.

---

## **Discussione**

*Dr. Camp. Vi sono domande?*

*Dr. OVERALL: Fra i valori P registrati, molti erano al livello del dieci per cento. Questi tests sono tests "two-tail" o "one-tail"?*

*Ms. GUNTHER: Two tail.*

*Dr. OVERALL: Così, in effetti, rispetto al placebo si*

Now we can entertain some questions.

Dr. CAMP: Are there any questions?

Dr. OVERALL: The P values that were recorded, several were at the ten percent level. Are those two-tail or one-tail tests?

Ms. GUNTHER: Two-tail.



HAM-D FACTORS

	<u>T-A</u>	<u>T-P</u>	<u>A-P</u>
Factor III Cognitive Disturbance	NS	p.05	p.05
Factor VI Sleep Disturbance	NS	p.01	p.05

Diap. 45

Physician's Evaluation, Endpoint

	<u>T</u>	<u>A</u>	<u>P</u>	<u>Total</u>
Improved	29 (76%)	30 (77%)	17 (37%)	76
Not Improved	9 (24%)	9 (23%)	29 (63%)	47
Total	38	39	46	123

Improved = Moderate + marked

Not Improved = Minimal + unchanged + worse

## Chi-Square Test

T-A	NS
T-P	p.01
A-P	p.01

Diap. 46

Patient Evaluation, Endpoint

	<u>T</u>	<u>A</u>	<u>P</u>	<u>Total</u>
Improved	27 (69%)	25 (64%)	14 (30%)	66
Not Improved	12 (31%)	14 (36%)	32 (70%)	58
	39	39	46	124

Improved = Very much + much + moderately

Not Improved = A little + Not at all

## Chi-Square Test

T-A	NS	See Table 46
T-P	p.01	
A-P	p.01	

Diap. 47



potrebbero considerare a un livello del cinque per cento.

Dr. MURPHY: Proprio per quanto riguarda alcuni punti che non sono emersi nella vostra discussione iniziale in tema di sicurezza, mi sono chiesto quali possibilità di interazione si presentino in caso di somministrazione di altri farmaci psicotropi, a cominciare dall'alcool, in termini di assoluta definitiva sicurezza.

Dr. MAJEWSKI: Roger, vuoi rispondere tu?

Dr. NEWTON: Per quanto riguarda l'uomo non ho sufficienti elementi di informazione in tema di interazione. Les, che cosa può dire a riguardo dell'animale?

Dr. RIBLET: La farmacologia animale indicherebbe di sì, che ci sono delle possibilità di interazione con i sedativi, a causa della loro natura, ma non più dei triciclici. Per quanto riguarda il potenziamento di barbiturici, sembra che ne abbia meno dei triciclici.

Dr. CAMP: Altre domande?

Dr. KANE: Si è verificato l'uso concomitante di altri farmaci in qualcuna di queste ricerche cliniche?

Dr. NEWTON: Non di sostanze psicotrope.

Dr. KANE: In particolare, nella ricerca del Dr. Small, il riferimento ad un paziente che prendeva benzotropina mesilata per uno stato di confusione mentale, mi ha reso perplesso.

Dr. MURPHY: Conformemente al protocollo, si poteva usare cloralio idrato.

Dr. GERSHON: Il protocollo permette l'uso del cloralio durante il sonno, la notte.

Dr. KANE: Nell'elenco degli effetti collaterali nello studio del Dr. Small, vi era un paziente che presentava stato di confusione e rigidità a tipo "ruota dentata", che venne trattato con dosi progressivamente maggiori di Cogentin, il che mi ha reso perplesso.

Dr. OVERALL: So effectively against placebo, you might consider them to be five percent.

Dr. MURPHY: Just in regard to some issues not raised in your initial discussion in terms of safety, I wondered about the possibility of drug interactions, other psychotropic drugs, co-administered, from alcohol all the way down the list, is anything known about such things in terms of ultimate safety?

Dr. MAJEWSKI: Roger, do you want to address yourself to this question?

Dr. NEWTON: In humans, I do not know of any data in terms of interactions. Les, what about in animals?

Dr. RIBLET: Animal pharmacology would indicate yes, it does interact with depressants because of its CNS depressive nature, not any more so than the tricyclics. As far as barbital potentiation, things of that type, it appears to be less than the tricyclics.

Dr. CAMP: Other questions?

Dr. KANE: Was there any use of concomitant drugs in any of these trials?

Dr. NEWTON: Not concomitant psychotropic drugs.

Dr. KANE: Particularly in Dr. Small's study, the reference made to a patient getting benzotropine mesylate for a confusion puzzled me.

Dr. MURPHY: Coral hydrate could be used according to the protocol.

Dr. GERSHON: Protocol permits chloral hydrate asleep at night.

Dr. KANE: In the list of side effects in Dr. Small's study, there was one patient who was described as having confusion and cogwheel rigidity, and was treated with increasing doses of Cogentin, which was puzzling to me.



## LIPMAN-RICKELS

## SYMPTOM CHECK LIST 56 (SCL 56)

	<u>T-A</u>	<u>T-P</u>	<u>A-P</u>
Factor IV (Set 1) Depression	NS	p.05	p.10
Factor V (Set 1) Anxiety	NS	p.05	p.05
Factor I (Set 2) Tension	NS	p.05	NS
Factor II (Set 2) Inferiority	NS	p.01	p.05
Factor III (Set 2) Fearful	NS	p.05	p.05

Diap. 48

## HAM-A

## Total Score, Endpoint

T-A	=	NS
T-P	=	p.05
A-P	=	p.01

Diap. 49

HAM-A

	<u>T-A</u>	<u>T-P</u>	<u>A-P</u>
Factor I Somatic Anxiety (Endpoint)	NS	p.05	p.05
Factor II Psychic Anxiety	NS	p.10	p.01

Diap. 50



*Dr. NEWTON: Ciò era consentito dal protocollo.*

*Dr. RAPOPORT: Dal momento che molti malati presentavano nella loro storia diversi episodi di crisi depressive, avete dei dati, con riferimento ai tests, di come avevamo risposto ad un precedente trattamento con i triciclici e al trattamento con il trazodone?*

*Dr. NEWTON: Non abbiamo portato a termine studi di questo genere.*

*Dr. MURPHY: Vi è all'inizio una affermazione di carattere generale circa una generale impressione di sicurezza, di non eccessiva difficoltà, nei pazienti più anziani, penso a seguito delle ricerche fatte all'estero. E ho visto alcune tavole, fra i dati, dove gli effetti collaterali venivano evidenziati per decade. Poiché, almeno nella tavola che ho avuto, non era indicato il numero attuale di soggetti in ciascuna decade, vorrei sapere se avete delle notizie aggiornate sulla incidenza percentuale o dati sulla frequenza in merito agli effetti collaterali.*

*Dr. NEWTON: Abbiamo due ricerche in atto proprio ora, di cui una finita; ma non ho avuto occasione di esaminare i risultati.*

*Mi pare che si siano rilevati effetti collaterali in numero minore, ma non ho ancora potuto darci un'occhiata. Si è riscontrato che gli effetti collaterali si producono in misura molto inferiore nel gruppo dei trattati con trazodone che in quello con imipramina.*

*Dr. GERSHON: Si tratta dello studio che il Dr. Jarvi ha riferito venerdì all'APPA, nel quale erano stati esaminati tre gruppi di pazienti anziani, trattati con trazodone, imipramina e placebo. E si è notato una incidenza di effetti collaterali anticolinergici molto più elevata per la imipramina che non per il placebo o per il trazodone.*

*Dr. MURPHY: Al momento, sono più curioso di sapere qualcosa su effetti tipo sonnolenza e su altri*

*Dr. NEWTON: This was allowed in by protocol.*

*Dr. RAPOPORT: Since many of the patients had multiple depressive episodes in their history, do you have any data on the relationship of tests, by history, past response to tricyclics and response to trazodone?*

*Dr. NEWTON: We have not gone through and pulled those.*

*Dr. MURPHY: There is a general statement in the beginning about a general sense of safety, not too much difficulty, in older patient populations, I think from the foreign studies. And I saw some tables in the data where side effects per decade were listed out. But because in the table at least I had, the actual number of subjects in each decade was not indicated, I wondered if you have data actually on the percent incidence or frequency data on side effects.*

*Dr. NEWTON: We have two studies that are ongoing now. One is just finished, and I have not had a chance to look at the data on that. I understand that they found much less side effects. I have not had a chance to see that. They found many fewer side effects in the trazodone group than they did in the imipramine group.*

*Dr. GERSHON: That was the study that Dr. Jarvi reported to the APPA on Friday, where there was a geriatric population, trazodone, imipramine and placebo. And there was a very significant higher incidence of imipramine induced anticholinergic side effects than either in the placebo or trazodone group.*

*Dr. MURPHY: Actually, I am curious about the drowsiness and some of the other tendencies towards excess effects of the*



# PROFILE OF MOODS SCALE

## Total Score, Endpoint

T-A = NS

T-P = p.05

A-P = NS

Diap. 51

	<u>T-A</u>	<u>T-P</u>	<u>A-P</u>
Factor I Tension-Anxiety	NS	p.05	p.10
Factor III Anger-Hostility	NS	p.05	p.10

Diap. 52

## PHYSICIAN'S QUESTIONNAIRE (PDS)

	<u>Severity of Illness</u>	<u>Global Improvement</u>	
		<u>Doctor</u>	<u>Patient</u>
T-A	NS	NS	NS
T-P	p.10	p.01	p.05
A-P	p.05	p.01	p.01

Diap. 53

## DROP OUTS

	<u>T</u>	<u>A</u>	<u>P</u>	<u>Total</u>
1. Toxicity, side effects	2	2	2	6
2. Feels worse/no change	1	1	8	10
3. Feels improved	1	1	0	2
4. Rx refusal (other than 1, 2 or 3)	1	0	1	2
5. Intercurrent illness	1	0	1	2
6. Missed appointments	0	0	2	2
7. Did not return	2	1	1	4
TOTAL	8	5	15	28



*simili correlati ad una eccessiva azione sedativa, piuttosto che su quelli anticolinergici.*

*Dr. RAPOPORT: Ha riferito su questi?*

*Dr. GERSHON: È stata fatta una relazione sul profilo complessivo degli effetti collaterali. Come mi sembra d'aver capito, la incidenza di effetti collaterali come causa di interruzione del trattamento è stata più elevata nei pazienti trattati con imipramina; ve ne erano di così gravi fra quelli, compresi gli anticolinergici, che quel gruppo ebbe il tasso più elevato di interruzione.*

*Dr. NEWTON: La "sonnolenza" non è stato considerato dalla maggior parte dei ricercatori come un effetto collaterale significativo o limitante.*

*Spesso, poteva giovare un semplice aggiustamento del dosaggio in termini di tempo di somministrazione nella giornata.*

*Desiderate fare qualche commento su questo punto?*

*Dr. FEIGHNER: Sì, noi abbiamo visto che in entrambe le ricerche, quelle sui pazienti ospedalizzati e quella sui pazienti ambulatoriali che è in fase di completamento, l'effetto di sonnolenza è uno degli effetti collaterali che si manifestano con il trazodone e che (si possono correggere) adattando il dosaggio nei tempi di somministrazione del farmaco; e questo lo si vede anche nei pazienti più gravi negli studi condotti sui malati ospedalizzati, sia su base trasversale che longitudinale. E per rispondere alla sua domanda, il*

*Dr. Newton ha una grande quantità di notizie su episodi precedenti di depressione e sul modo come hanno reagito. Nel nostro gruppo di pazienti in particolare ve ne erano molti che avevano avuto episodi precedenti e che avevano dimostrato di essere scarsamente responsivi alle sostanze terapeutiche.*

*Questo è uno dei motivi per cui abbiamo avuto una percentuale di risposte positive alla imipramina inferiore a quella che normalmente ci si aspetta.*

sedative type, things of that nature, rather than just the anticholinergic ones.

Dr. RAPOPORT: Did she report on those?

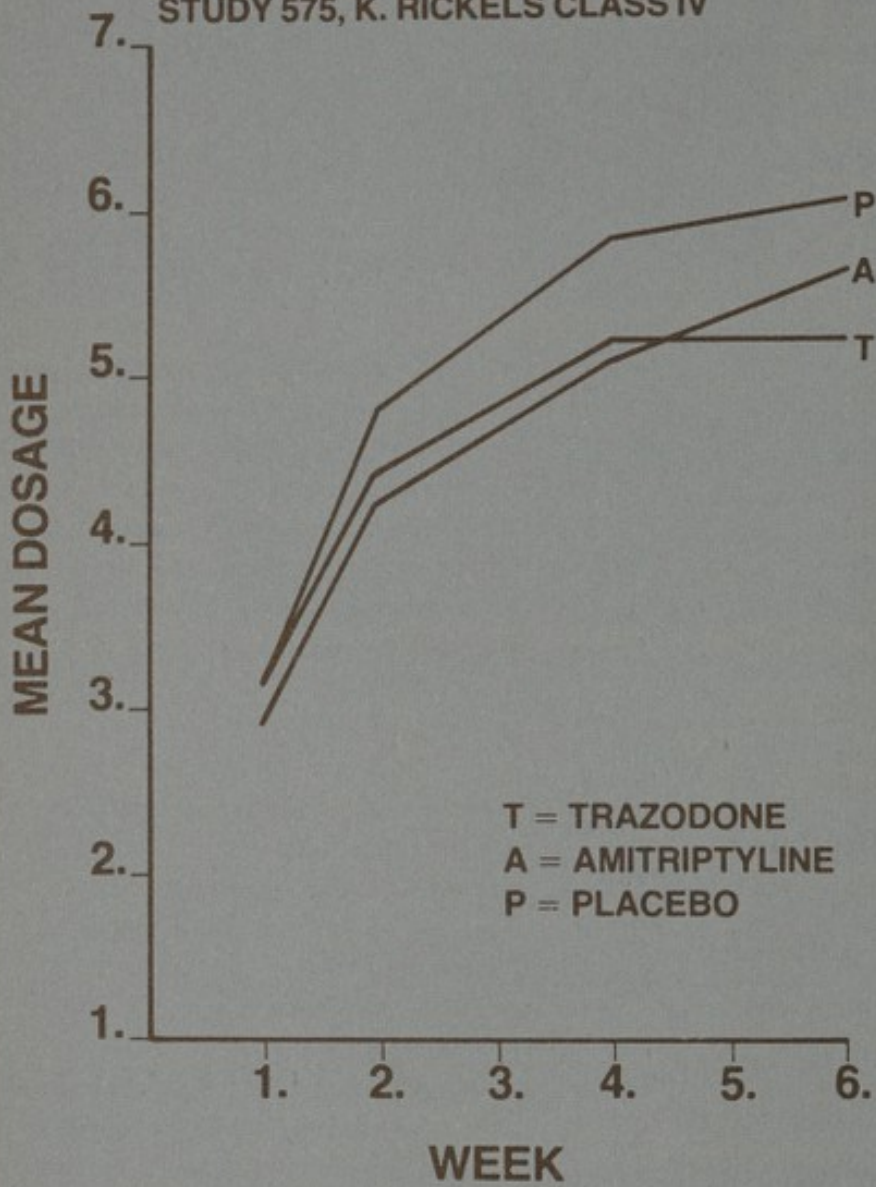
Dr. GERSHON: She reported on the total profile of side effects. As I understand it, the drop out side effects were higher with the imipramine group. They were of such severity among them, including anticholinergic, that that group had the highest drop out rate.

Dr. NEWTON: Drowsiness has not been considered by most of the investigators a significant or limiting side effect. Again, frequently adjusting dose in terms of time of day, etc., would help. Do you want to comment on that?

Dr. FEIGHNER: Yes, we found that in both the inpatient and the ongoing outpatient study that is partially completed, that clearly drowsiness is the one side effect that sticks out with trazodone, and that by adjusting the dosage schedule when the drug is given, we have had a number of patients – In our inpatient study, we had patients who were severely ill, both on a cross-sectional basis as well as a longitudinal basis. And in answer to your question, Dr. Newton has a tremendous amount of data on previous episodes of depression, what they responded to, that sort of thing. And in our particular population, these were patients, many of them, who had previous episodes, who had been maybe partial responders to chemotherapeutic agents. That was one of the reasons why we had somewhat of a lower imipramine response rate than what you would normally expect. Even in that



MEAN DOSAGES  
EACH TREATMENT — BOTH SEXES  
STUDY 575, K. RICKELS CLASS IV



Diap. 55



*Sempre in quel gruppo, abbiamo avuto una risposta positiva al trazodone superiore al cinquanta per cento e virtualmente nessuna risposta al placebo. Si trattava di pazienti estremamente gravi. Per quanto riguarda l'effetto di sonnolenza, (è utile) somministrare il farmaco al momento di coricarsi.*

*Per il tipo di casistica che abbiamo nel nostro campo, mi trovo ad avere moltissimi pazienti con disturbi del sonno. Abbiamo avuto dei malati che, come parte della sindrome depressiva, presentavano una insonnia così grave che non reagivano ad altri farmaci; ci è sembrato che essi ottenessero giovamento con la somministrazione del trazodone al momento di coricarsi.*

*Ma chiaramente, fra gli effetti collaterali, la sonnolenza è stato il sintomo che si distingueva nelle nostre esperienze cliniche con il composto. Perciò solitamente, somministriamo il massimo dosaggio al momento di coricarsi.*

*Dr. MURPHY: Per restare in argomento, debbo dire che una delle ricerche che ho trovato stimolanti è stato lo studio Shopsin. Esso induceva infatti a domandarsi se vi fosse uno spazio vuoto terapeutico (therapeutic window) nel senso che se il dosaggio veniva aumentato probabilmente troppo in alcuni pazienti o almeno, come egli suggeriva, troppo rapidamente, gli effetti contrari avrebbero potuto sovrastare e coprire i possibili effetti terapeutici o, per lo meno, avrebbero potuto comparire effetti contrari di una qualche conseguenza. Questa è una delle domande che volevo fare, entrambe riguardanti i soggetti più anziani. La seconda è più generale, proprio per il tipo di esperienza di cui stiamo parlando, e cioè se vi sia una completa certezza nel confermare la sicurezza, in termini di dosaggio e soprattutto di rapidità dell'aumento del dosaggio stesso.*

population, we still had a little over 50 percent trazodone response rate and virtually zero placebo rate. These were extremely ill patients. Again, the drowsiness – by giving it at bedtime –because of the kind of practice that we have in our area, I get a lot of patients with sleep disturbances. We had patients who, as part of their depressive syndrome, had profound insomnia, which would not respond to other compounds. It did seem to respond to the trazodone at bedtime. But clearly, out of the side effects, the drowsiness profile was the one that sticks out in our clinical with the compound. We usually give the bulk of the dosage at bedtime.

Dr. MURPHY: Just to continue on this for a moment, maybe we can come back to it, but one of the studies that I found provocative was the Shopsin study. It led to the question whether there was in fact a therapeutic window in the sense that as the dosage got pushed maybe high in some patients or at least, as he suggested, pushed too fast too high in some patients that adverse effects might outweigh possible therapeutic effects, and that at least adverse effects of some consequence might show up. That is one of the questions I was asking, both about the older subjects as well as this question. I kind of wondered in general, from the kind of experience you are talking about and other things, whether there is evidence of that which might in fact verify safety issues and recommendations in terms of dosage, rapidity of increasing dosage.



# NEUROTIC DEPRESSION STUDY

HAROLD L. GOLDBER, M.D. / RICHARD J. FINERTY PH. D

## Sex Distribution

	T	A	P	Total
Male	13 (28.9%)	12 (30%)	9 (21.4%)	34 (26.8%)
Female	32 (71.1%)	28 (70%)	33 (78.6%)	93 (73.2%)
Total	45	40	42	127

Diap. 56

## ONSET OF SYMPTOMS

	T	A	P	Total
< 4 weeks	2	2	0	4
4wks - < 5 mos	8	3	10	11
5mos - < 6 mos	9	11	12	32
6mos - < 1yr	8	8	6	22
1yr - < 2 yrs	4	3	4	11
2yrs - < 3 yrs	2	3	2	7
3yrs & over	12	10	8	30
Total	45	40	42	127

Diap. 57

## Type of Depression (Degree)

	T	A	P	Total
Moderate	26	22	21	69
Marked	19	18	21	58
Total	45	40	42	127

Diap. 58



*Dr. FEIGNER: Bene, c'è una ricerca, non ancora ultimata, nella quale abbiamo sottoposto pazienti ospedalizzati a trazodone e a imipramina, in doppia cecità, aumentando il dosaggio il più rapidamente possibile. Gli effetti positivi delle due sostanze non furono così sorprendenti come ci aspettavamo; non è chiaro se ciò rifletta una "therapeutic window" (il che potrebbe essere) o se rispecchi semplicemente il fatto che noi abbiamo spinto il dosaggio ad un livello tale che il quadro degli effetti collaterali superi gli effetti terapeutici del farmaco.*

*Quello che mi domando è se vi sia una "therapeutic window". Per il momento non vi è nulla, sia fra i dati forniti dagli studi europei sia fra quelli americani, che possa confermarlo.*

*In realtà si tratta di un aspetto sul quale noi siamo sempre vigili. È un punto cruciale nello studio conoscitivo di efficacia del prodotto.*

*Dr. NEWTON: Comunque, sempre in riferimento alla ricerca del Dr. Shopsin, mi pare che ciò che più spesso viene notato è una sorta di senso di "testa piena e confusa" e non credo che questo possa considerarsi una reazione negativa seria.*

*Dr. MURPHY: Ho avuto comunque l'impressione che i malati avvertissero mancanza di equilibrio e alcuni simili disturbi del comportamento.*

*Dr. NEWTON: la cosa più importante comunque era quel senso di confusione, di pesantezza alla testa, di stordimento; si erano aumentate le dosi troppo e troppo rapidamente. Lo vediamo anche negli studi di cui parla il Dr. Feighner. Spinti dalla fretta conoscitiva, avevamo cercato di arrivare a 600 mg., credo inizialmente entro cinque giorni, il che è una progressione veramente molto rapida.*

Dr. FEIGNER: Well, we have a study for which the data has not been completed at this point, in which we did a rapid onset, in which we compared it to imipramine, double blind, rapid onset, in hospitalized patients, pushing the dosage as rapidly as we could. We did find that the positive effects of both imipramine and trazodone were not as striking as one would normally expect. Whether that reflects a therapeutic window, which it might very well, or whether it simply reflects that we were pushing to dosage level so that the side effects profile outweighed the therapeutic benefits of the drug, at this point, it is not clear. The question in my mind is whether or not a therapeutic window does exist. But I know of no evidence to date from either the European or the American data, at this point, that would be able to verify that. This is something that we are really always on the lookout for. It is crucial in terms of studying the effectiveness of the compound.

Dr. NEWTON: But even in Dr. Shopsin's, I think the thing that was noticed most frequently was a feeling of sort of head being full, fuzzy headed feeling, again, I do not think anything that would be considered a serious adverse reaction.

Dr. MURPHY: Somehow I got the impression that the patients were actually quite.... felt loss of balance and a number of behavioral effects as well as all these things.

Dr. NEWTON: The major thing was the feeling sort of confused, thickheaded, fuzzy headed sort of feeling. Again, he went up rather rapidly and rather high with those doses. We do see this even in the studies that Dr. Feighner is talking about. By rapidly, we were attempting to go to 600 milligrams, I believe initially within five days, which is a very rapid escalation.



Type of Depression (Chronicity)

	<u>T</u>	<u>A</u>	<u>P</u>	<u>Total</u>
Acute	30	33	34	97
Chronic	15	7	8	30
Total	45	40	42	127

Diap. 59

50% Reduction of HAM-D at Endpoint

<u>Treatment</u>	<u>Improved</u>	<u>Not Improved</u>
tradozone	36 (80%)	9 (20%)
placebo	27 (64%)	15 (36%)

Chi-Square Test p. 1013

<u>Treatment</u>	<u>Improved</u>	<u>Not Improved</u>
amitriptyline	27 (68%)	13 (32%)
placebo	27 (64%)	15 (36%)

Chi-Square Test NS 11

Diap. 60

HAM-D Total Score, Endpoint.

tradozone	6.8	71% reduction
amitriptyline	8.5	63% reduction
placebo	10.4	55% reduction

Diap. 61



*Dr. FEIGHNER: Dr. Murphy, abbiamo insistito per il fatto che ci sembra che quei pazienti avrebbero risposto positivamente. E adesso noi abbiamo elementi di informazione continuativi che vanno oltre diciotto mesi, su alcuni malati che in passato avevano sofferto della malattia in modo cronico o in modo periodico. E abbiamo scoperto, facendo questo, che fra quei malati si può notare fin dalla prima settimana quelli che rispondono positivamente al trazodone.*

*Come pure, durante la prima settimana, si può notare quelli che non rispondono. Così credo che una delle cose che riusciremo definitivamente a scoprire dai prossimi studi sarà una migliore identificazione della popolazione di pazienti responsivi al trazodone.*

*Per portarvi un esempio, quando il Dr. Newton venne da me per la prima volta con il composto chiedendo se eravamo disposti a fare delle indagini, allora esso aveva una base periferica.*

*Aveva un'azione anti-serotonergica. Mi disse che vi erano degli elementi che lo facevano apparire come un agonista o un potenziatore serotoninico a livello del sistema nervoso centrale.*

*E in effetti, data l'esperienza che noi abbiamo in campo clinico sugli psicofarmaci, se questi modelli sono validi (e so che voi siete ben informati di tutti i complicati meccanismi delle depressioni nor-adrenergiche e di quelle serotonergiche e di tutti i sintomi che sono loro associati) sembra che esso agisca come un farmaco serotonergico. In altre parole, quello che si era delineato nella mia mente a questo punto come il profilo di malato che risponde meglio di tutti era l'ansioso, con disturbi di insonnia agitata, piuttosto che il malato con massivo rallentamento psicomotorio.*

*Ma questo era un mio atteggiamento iniziale, poiché dobbiamo riconoscere, santocielo, che noi disponiamo dei triciclici da circa 20-25 anni e andiamo ancora*

Dr. FEIGHNER: Dr. Murphy, we had been struck by the fact that in those patients who appeared to respond – And we now have follow-up data going beyond 18 months on some of these patients who in the past have had both chronicity as well as periodicity to their illness. And we have found that within that population, one of the reasons we did this was that those who do respond positively to trazodone, you really begin to see it within that first week. Those people who do not, I think also you can see during that first week. So I think one of the things that may ultimately come out of future studies, and as we get more open label clinical experience with it, may very well be a more clearly defined patient population as to where this may be effective. As an example of this, when Dr. Newton first came to me with the compound, asking if we would investigate it, at that time, it was on a peripheral basis. It had anti-serotonergic effect. He said that there might be some data showing it to be a central nervous system serotonin agonist or a potentiator. And certainly, from our clinical experience with the drug, if those models hold up – and I know you are well aware of all of the caveats involved in terms of those that are nor-adrenergic depressions or serotonergic depression and the symptom clustering associated with those – it appears to act like a serotonergic drug. In other words, the profile in my mind, at this stage of the game – and again, this is early, we all have to recognize that we need lots of open label, because, my goodness, the tricyclics have been around for 20 or 25 years, and we are



HAM-D Total Score, Over Time.

T-A = NS

T-P = p.05

A-P = NS

Over time, tradozone was better than placebo;  
amitiptyline was not better than placebo.

Diap. 62

Factor III - Cognitive Disturbance.

The items that make up this Factor are as follows:

(2) Feelings of Guilt; (3) Suicide; (9) Agitation;  
(19) Depersonalization and Derealization; (20) Paranoid  
Symptoms; and (21) Obsessional and Compulsive Symptoms.

Parametric Statistical Test, Over Time.      Parametric Statistical Test, Endpoint  
and 6b.

T-A = p.05

T-P = p.10

A-P = NS

T-A = p.10

T-P = p.05

A-P = NS

Diap. 63

Factor V - Retardation

The following items make up this Factor: (1) Depressed  
Mood; (7) Work and Activities; (8) Retardation; and  
(14) Genital Symptoms.

Parametric Statistical Test, Over Time.      Parametric Statistical Test, Endpoint.  
and 8b.

T-A = NS

T-P = p.05

A-P = NS

T-A = NS

T-P = p.05

A-P = NS

Diap. 64



*apprendendo qualcosa di nuovo attorno ad essi. Ora vi sono dei malati, sicuramente tutti ne avete visti, che presentano una sintomatologia mista, hanno rallentamento psicomotorio, possono stare a lungo immobili, ma nello stesso tempo, hanno dentro come un alveare.*

*E questi pazienti tendono a reagire altrettanto bene. Abbiamo somministrato il farmaco ad un paziente che praticamente si trovava vicino allo stupore depressivo, quel malato in particolare non reagì al farmaco e non reagì neppure alla imipramina.*

*Così non sappiamo se il composto agisce in caso di stupore depressivo. Abbiamo avuto soltanto un malato che era molto, molto vicino a quel livello di depressione.*

*Dr. MURPHY: Una delle cose che mi lascia perplesso in tutte queste ricerche è stata la vasta gamma di dosi che ogni ricercatore riteneva fosse efficace.*

*Non ho capito se ci si debba bassare sul livello ematico o su altre cose che voi avete esposto parlando della differenza fra i singoli pazienti, di differenza di profili.*

*Dr. FEIGHNER: Non so se ci sono dei dati sul livello ematico.*

*Come sa, Dr. Murphy, prima di aver i dati farmacocinetici Mark Trigger ed io avevamo fatto una pubblicazione nel '60 sulla vasta gamma di dosaggio dei triciclici che avevamo riscontrato sulla base dell'osservazione clinica. E ho notato la stessa cosa con questo composto che pur non presentando certamente una differenza di risposta dell'ordine di trenta, quaranta, tuttavia agisce certamente in una gamma di, vorrei dire, dieci, venti possibili dosaggi, poiché alcuni pazienti possono assumere non più di 50 o 100 o 150 milligrammi del composto.*

constantly learning new things about them. But the profile in my mind of the patient who responds the best is the anxious, agitated insomnia profile, rather than the patient with massive psychomotor retardation. Now, we have patients who have mixed – and I am sure you all have seen this – who have some psychomotor retardation, they may be sitting there immobilized, but at the same time, inside, it is just like a beehive. And those patients tend to respond well as well. We gave it to one patient who was virtually close to depressive stupor. That particular patient did not respond to the compound, did not respond to imipramine either. So whether it works in depressive stupor or not, I do not know. We have only had one patient who was very, very close to that level of depression.

Dr. MURPHY: One of the puzzling things all through the studies was the wide range of doses that different investigators thought to be effective. I do not know if there is plasma level data yet available, or some of the things that you are putting out in terms of individual patient differences, some of the profile differences.

Dr. FEIGHNER: I do not know if there is plasma level data. As you, Dr. Murphy, back in the late '60's, before we had the pharmacokinetic data, Mark Trigger (?) and I published on the wide range of the tricyclics that we saw on a clinical basis. And I see the same thing with this compound, maybe not quite the potential thirty- to forty-fold difference in response, but certainly in the range of, I would say, ten- to twenty-fold difference in response, because some patients just cannot handle more than 50 to 100 milligrams or 150 milligrams of this compound.



Global Improvement, Doctor's Opinion

Parametric Statistical Test, Endpoint.

T-A = NS

T-P = p.05

A-P = p.10

Diap. 65

Global Improvement, Patient's Opinion

Parametric Statistical Test, Endpoint.

T-A = NS

T-P = p.05

A-P = p.05

Diap. 66

Global Improvement, Doctor's Opinion (Day 7)

T-A = p.05

T-P = NS

A-P = NS

Global Improvement, Patient's Opinion (Day 7)

T-A = p.05

T-P = NS

A-P = NS

Diap. 67

*D'altra parte, con una speciale appendice ai nostri protocolli, abbiamo portato la dose, su pazienti occasionali, fino a 750 milligrammi e abbiamo potuto constatare che essa veniva ben tollerata. Così ci siamo attestati su quel dosaggio.*

*Ho il sospetto che non arriveremo mai al range di differenze nei dosaggi riscontrati per i triciclici, ma rimarremo sulla percentuale da dieci a venti.*

*Sono in ansiosa attesa che venga sviluppata una tecnica che ci fornisca i dati farmacocinetici per provare che quei malati che accusavano notevoli effetti di sonnolenza con il composto erano quelli che con dosi molto basse arrivavano ad alti livelli ematici. Per il momento non sappiamo nulla.*

*Dr. CAMP: Penso che potremmo fermarci a fare una breve pausa.*

*Se ci sono altre domande, le riprendiamo dopo.*

*Facciamo un intervallo di quindici minuti. (intervallo).*

---

On the other hand, with special appendices to our protocols, we have gone up on occasional patients as high as 750 milligrams before we have seen – and it has been very tolerated by the patients. So we are that certainly at that dosage range. And my suspicion is that we are probably not looking at a potential thirty- to forty-fold differential range, like with the tricyclics, but somewhere maybe in the ten to twenty percent range. I am eagerly awaiting, when they develop the techniques to give us the pharmacokinetic data, because we may find that those patients who really get a lot of drowsiness with the compound, they may be people who are on very low doses building up extremely high blood levels. We just do not know at this point.

Dr. CAMP: I think maybe we should stop and take a break at this point. And if there are further questions, we can take them up later. Let's take a 15 minute break.

(Brief recess.)

---

## VALUTAZIONE DA PARTE DELLA F.D.A.

*Dr. CAMP: Vorrei sapere se possiamo continuare. Se il nostro Comitato volesse tornare, potremmo andare avanti con la prossima presentazione. Il Dr. Hayes introdurrà lo staff FDA.*

*Dr. HAYES: Stavo pensando che si potrebbero fare alcuni commenti e puntualizzazioni su quello che è stato detto per quei membri del Comitato che si sono aggiunti a noi in seguito.*

*Guardandomi in giro, noto che ci sono nella sala diverse persone, quasi una dozzina, che hanno avuto*

Dr. CAMP: I wonder if we could get started again. If our Committee would return, we will go on with the next presentation. Dr. Hayes will introduce the FDA staff.

Dr. HAYES: As I thought about it, I believe some remarks might be in order about the setting of this discussion and the process, for the benefit of those maybe newer members of the Committee who have joined us more recently. As I look around, there are maybe under a dozen of us in the room who have had the experience and responsibility of reviewing a complete



Lipman Rickels symptom checklst 56

Factor I, Set 2 Tension

There are two items that make up this Factor:  
(23) Easily Annoyed or Upset; and (30) Temper  
Outbursts You Cannot Control.

Parametric Statistical Test, Endpoint.

T-A = p.10

T-P = p.05

A-P = NS

Diap. 68

HAM-A Total Score, Endpoint.

T-A = p.10

T-P = p.05

A-P = NS

	SCORES	
	Pretreatment	Endpoint
T	24.2	4.7
A	23.5	9.5
P	25.0	10.3

Diap. 69



*l'esperienza e la responsabilità di analizzare una NDA completa. Benché tali discussioni siano state fatte in passato diverse volte davanti al comitato, queste avevano avuto lo scopo di rendere familiari al Comitato stesso le esigenze procedurali onde acquisire conoscenza ed esperienza in vista di qualche decisione più importante da assumere in futuro.*

*Questo è il primo approccio nel campo dei farmaci psicoattivi e la prima NDA che, tramite lo sponsor, la Dr. Kessler ha avuto occasione di presentare davanti a Voi. Penso che se tutti capissero alcune semplici questioni procedurali sarebbero più chiari per voi i problemi che via via vi sarà chiesto di esaminare.*

*Sono convinto che se alcune semplici questioni fossero identificate nel corso dell'esame dei dati clinici, questo comporterebbe uno svolgimento breve e risposte semplici ed il procedimento ne sarebbe facilitato.*

*In questo particolare caso, non ne abbiamo incontrata alcuna.*

*Quando l'esame iniziale suggeriva che una grossa deficienza avrebbe fatto assumere una decisione non giusta, non approvabile su basi cliniche, ho preferito in passato non coinvolgere il Comitato nella convinzione che il Comitato difficilmente avrebbe poi ritenuto positivo ritornare sulla decisione di un ricercatore per un rifiuto. Così voi potete presumere e anche la società. Anche altre società hanno potuto presumere che quando gli argomenti relativi alla ratifica di un nuovo farmaco sono stati riportati su scheda, c'è almeno la parvenza di una decisione di approvazione. A questo riguardo, vorrei chiarire che non ci sarebbe bisogno che un nuovo farmaco antidepressivo fosse, per esempio, equivalente alla imipramina, purché ci fossero prove sostanziali della misura della sua efficacia, (compresi studi clinici controllati, che mostrino la scala delle risposte) e*

NDA. Though these discussions have come up before the Committee in the past on several occasions, some of them were for purposes of familiarization of the Committee with the process and necessities of it, so that at a time some point in the future when a more significant decision would be considered the Committee would have amassed some experience with the process. Such may presently have come to us. This is an early entry by the sponsor in the psychoactive field, and the first NDA that Dr. Kessler has had occasion to present before you. I thought if we all understood some of the kinds of simple procedural things that we have been doing, you might better understand the questions that you will be asked to consider as we go along. I have been operating on the kind of principle that if certain simple questions were identified in the process of a clinical review that seemed to be amenable to short turnaround and a simple answer, the process might be facilitated by doing that. In this particular instance, we did not come upon any. If the initial review of the submission suggested that a deficiency, a major deficiency, an outright non-approvable action would be taken on clinical grounds, I have in the past chosen not to involve the Committee in that decision, on the assumption that the Committee would rarely find it practical to attempt to turn around a reviewer's decision for rejection. So you can assume and the firm – And other firms have been able to assume that when topics relating to new drug approvals have been scheduled, there is at least the likelihood that an approval decision could be made. In that regard, I wanted to note just for purposes of clarity that it certainly would not be a requirement that a new antidepressant drug would, for example, be equivalent to imipramine, provided there was substantial evidence of its effect, including active control drugs in clinical trials to show the response rate, and that the population was



HAM-A Factor II - Psyche Anxiety.

This Factor is made up of following items:

- (1) Anxious Mood; (2) Tension; (3) Fears; (4) Insomnia;  
(5) Intellectual; (6) Depressed Mood; and (14)  
Behavior at Interview.

Parametric Statistical Test, Endpoint.

T-A = p.10

T-P = p.05

A-P = NS

Diap. 70

POMS Total Scores, Endpoint.

	Pretreatment	Endpoint
Tradozone	192.7	130.2
Amitriptyline	196.9	144.0
Placebo	200.9	152.2

Diap. 71

Factor III Anger-Hostility

The items that make up Factor III Anger-Hostility are as follows: (3) Angry; (12) Peeved; (17) Grouchy; (24) Spiteful; (31) Annoyed; (33) Resentful; (39) Bitter; (42) Ready to Fight; (47) Rebellious; (52) Deceived; (53) Furious; and (57) Bad-Tempered.

Parametric Statistical Test, Endpoint.

T-A = NS

T-P = p.05

A-P = NS

Diap. 72



*purché i pazienti fossero stati scelti in modo appropriato e per altri validi motivi, come è stato fatto in questo caso.*

*È stato già detto che questo è un farmaco chimicamente diverso, non un altro composto tricyclico, che sembra offrire nuove e maggiori possibilità terapeutiche, se gli elementi forniti si possono considerare sostanziali in questo senso. Ed è una di quelle sostanze che i nostri sistemi di classificazione considerano come farmaco A o farmaco B, a seconda che produca sostanziali o modesti progressi terapeutici. Questi farmaci normalmente dovrebbero essere presentati davanti al Comitato consultivo adatto all'uno o all'altro settore, sulla base di quella classificazione. Così oggi noi stiamo parlando di un farmaco che viene classificato come farmaco di potenziali progressi terapeutici. Qualche esperienza almeno l'abbiamo, per aver esaminato nel passato dei farmaci che forse non presentavano questi progressi terapeutici, ma che, spero, hanno dato a tutti voi la capacità di penetrare nella questione e di seguire lo svolgimento della rassegna.*

*Dico che bisognerebbe lasciare spazio ai commenti di coloro che hanno seguito la cosa.*

*La Dr. Kessler presenterà la sua analisi, che vi è stata anticipatamente inviata. Abbiamo chiesto che poi il Dr. Murphy la esamini in quanto membro del Comitato. Egli vi farà una descrizione della sua esposizione alla NDA. Il Dr. Senturia presenterà una rassegna formale, ma non scritta, nel senso che non abbiamo potuto darvela prima della riunione. Può darsi che il Dr. Ullman, che ha esaminato un IND durante i suoi primi studi, sia presente per dirvi qualcosa di più, ma per il momento non si è ancora visto.*

*Dr. Kessler?*

chosen appropriately, and for all other good reasons, as has been done well in this instance.

This is one of the drugs, as has been noted, because it is somewhat chemically different, and not another tricyclic drug, which appears to offer some likelihood of a therapeutic advance, if the data were seen as substantial in that direction. And it is one of the ones which our systems of classification would consider an A or a B drug, that is to say, either a substantial or a modest therapeutic advance. Those drugs normally would come before the appropriate advisory committee of one or another division of the agency, largely on the basis of that classification. So today we are talking about a drug which, then has that classification, that it represents some potential therapeutic advance or advantage. And we have at least some experience with this Committee in having gone through in the past drugs that perhaps did not represent such therapeutic advances, but which nonetheless gave, I hope, all of you insight into the matter and the process of the review. I say that to set the stage a bit for the remarks of those representing the agency who have looked into the matter.

Dr. Kessler will present her review, which you have had mailed out in advance for review. And subsequently, we have asked Dr. Murphy to look at it as member of the Committee. He will describe his exposure to the NDA. Dr. Senturia will present a formal but not a written review in the sense that we have been able to give it to you before the meeting. It is possible that Dr. Ullman, who had reviewed the IND during its earlier stages, might be present to say something more, but at the present time, he has not yet appeared today.

Dr. Kessler?



Physician Evaluation of Therapeutic Effect.

	<u>T</u>	<u>A</u>	<u>P</u>	<u>Total</u>
Improved	34 (81%)	24 (70.5%)	22 (53%)	80
Not Improved	8 (19%)	10 (29.5%)	16 (42%)	34
Total	42	34	38	114

Improved = Marked + moderate

Not Improved = Minimal + unchanged + worse

Chi-Square Test

T-A = NS

T-P = p.05

A-P = p.010

Diap. 73

Drop-Outs.

	<u>T</u>	<u>A</u>	<u>P</u>	<u>Total</u>
Not Stated	30	27	27	84
1	2	2	2	6
2	4	3	8	15
3	4	1	0	5
4	0	1	1	2
5	2	0	0	2
Total	42	34	38	114

1 = Toxicity, side effects

2 = Patient feels worse or no change

3 = Patient feels improved

4 = Rx refund (other than 1, 2 or 3)

5 = Intercurrent medical illness

Diap. 74



## Relazione Dr. Kessler

*Dr. KESSLER: Il Dr. Hayes ha menzionato che questo è il mio primo studio NDA. Volutamente mi sono mostrata autoritaria, come se ne avessi fatti molti, ma adesso faccio cadere la maschera e prometto che farò del mio meglio.*

*Stamani, è mio intendimento riassumere a livello generale gli studi condotti sul trazodone, soffermandomi su quei tre che io ritengo i più dimostrativi. So che il mio studio è stato ricevuto in ritardo da molti di voi. Ma spero che questo, con la presentazione da parte della ditta, vi abbia messo sufficientemente a conoscenza dei dati che non devo quindi ripetere in questa presentazione. Farò una panoramica generale, soffermandomi, ripeto, sui tre studi che io ritengo più dimostrativi.*

### Rilievi sui criteri diagnostici

*Prima di tutto, una presentazione dei criteri di ammissione (dei pazienti) ai due gruppi di studio, in ordine: endogeno (primo) e nevrotico (secondo). Questi studi, anche se di data recente, non hanno utilizzato alcuno dei criteri generalmente impiegati negli studi di ricerca sui disordini affettivi. È stato difficile per me quindi determinare esattamente quali entità diagnostiche fossero incluse. Per esempio, i criteri forniti al ricercatore per gli studi endogeni, sviluppati all'Università di New York, richiedevano "la diagnosi psichiatrica di depressione endogena".*

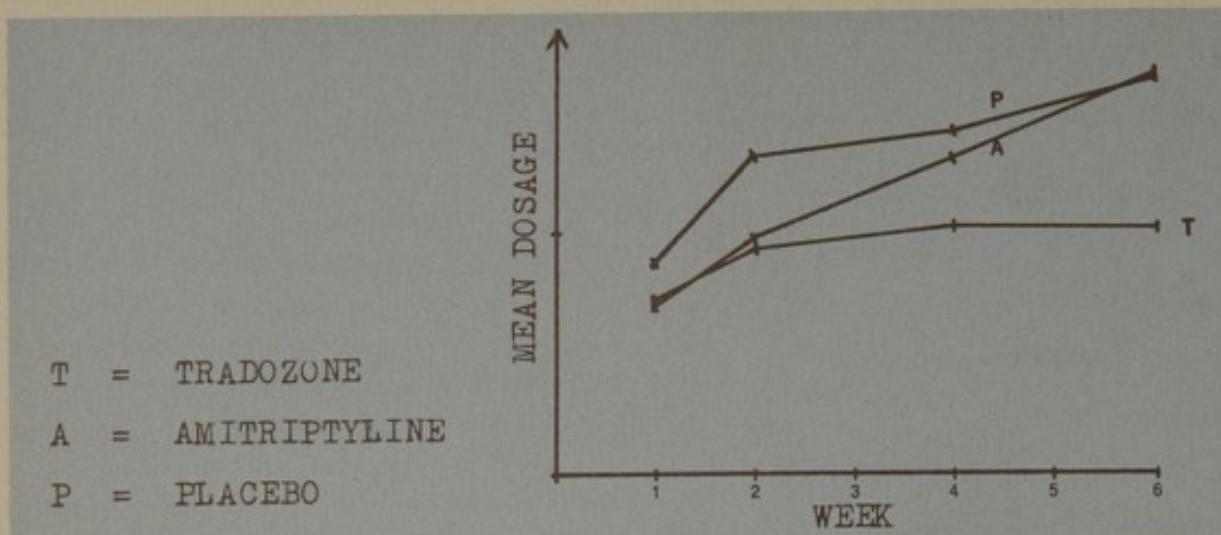
*Le informazioni fornite ad ogni ricercatore per formulare tale diagnosi consistevano in una lista di sintomi ed in una descrizione narrativa della depressione endogena.*

Dr. KESSLER: Dr. Hayes mentioned that this is my first NDA review. I had planned to sound very authoritative, as if I had done many of these, but now I am given away. But I will do the best I can.

This morning, what I want to do is to summarize my overall views of the studies done on trazodone, and then pick up three studies that I feel are most supportive of those submitted. I know that my written review was received by most of you at a late date. But I hope that my review plus the firm's presentation today has familiarized you enough with the data so that I do not have to repeat much of what you already know about this submission, but just to highlight my overall view of the entire submission and then the three studies I think are most supportive.

First of all, a discussion of the entrance criteria into the two groups of studies, the endogenous and the neurotic is in order. These studies, although they are recently done, did not utilize any set of criteria that is usually used in research studies of affective disorder. It has been difficult for me to determine exactly what diagnostic entities were included. For instance, the criteria that was furnished to the investigator, that were developed at New York University, for the endogenous studies, inclusion required "psychiatric diagnosis of endogenous depression". This information provided to each investigator to make this diagnosis consisted of a symptom list and a narrative description of endogenous depression. The symptom list seems to





Diap. 75

PATIENTS HAVING ONE OR MORE OCCURRENCES  
OF ANTICHOLINERGIC SIDE EFFECTS

Side Effect	Treatment		Treatment			
	T	I	T	P		
Dry Mouth	No	121 (85%)	79 (56%)	No	121 (85%)	87 (92%)
	Yes	21 (15%)	63 (44%)	Yes	21 (15%)	8 (8%)
	Chi-Square Test	p.01	Chi-Square Test	NS		

Diap. 76

PATIENTS HAVING ONE OR MORE OCCURRENCES  
OF ANTICHOLINERGIC SIDE EFFECTS

Side Effect	Treatment		Treatment			
	T	I	T	P		
Blurred Vision	No	113 (94%)	115 (81%)	No	133 (94%)	91 (96%)
	Yes	9 (6%)	27 (19%)	Yes	9 (6%)	4 (4%)
	Chi-Square Test	p.01	Chi-Square Test	NS		

Diap. 77



*La lista dei sintomi sembrava richiedere la stato disforico più tutti gli altri nove sintomi specifici. Questi sono in realtà dei criteri restrittivi. E mi chiedo se lo sponsorizzatore richiedesse che ogni singolo paziente del gruppo endogeno avesse tali sintomi. E se non li richiedeva, non è mai stato stabilito quanti ne fossero necessari. Inoltre, la descrizione narrativa fornita al ricercatore non aveva requisiti specifici per l'inclusione o l'esclusione.*

*I pazienti sono stati quindi esaminati secondo una scala definita "profilo dei sintomi per la psicosi depressiva". La casa non ha presentato alcun dato di validità o bibliografia per la scala per quanto riguarda l'appropriatezza della diagnosi della depressione endogena. E non vi era alcuna richiesta circa la durata. I sintomi elencati nella scala sembrano comunque appropriati. Ed un punteggio minimo di 13 sull'HAM-D è stato adottato come dispositivo di analisi, il che è utile.*

*La mia inchiesta sui dati demoscopici forniti stabilisce che i singoli ricercatori hanno impiegato diverse diagnosi e classificazioni diagnostiche, oltre a quella di depressione endogena. Mi sembra quindi che piuttosto che studiare uno specifico sotto-tipo di depressione, esattamente la depressione endogena, quello che il gruppo ha studiato è stato un miscuglio di tipi della depressione maggiore. Questo però merita di essere chiarito.*

*Per gli studi sulla depressione nevrotica, sono state seguite le stesse direttive degli studi endogeni. E cioè una lista delle caratteristiche nevrotiche ed una lista dei fattori di distinzione della diagnosi differenziale della depressione endogena rispetto a quella reattiva. Anche dopo aver letto la presentazione, permane in me una certa perplessità per quanto riguarda il significato che la casa assegna ai termini "endogeno" e "nevrotico". Per esempio, endogeno si riferisce ad*

require dysphoric mood plus all of nine other specific symptoms. These are indeed restrictive criteria. And I wonder whether the sponsor is claiming that each patient in the endogenous studies had each of these symptoms. If not, it is never stated how many are required. The narrative description provided to the investigator again has no specific requirements for inclusion or exclusion. Subjects were further screened then with a scale called "symptom profile for depressive psychosis". The firm has not presented any validity data or references for the scale as to its appropriateness for diagnosis of endogenous depression. And there was no requirement for duration. The symptoms listed on the scale do seem appropriate, however. And a minimum score of 13 on HAM-D was used as a screening device, which is helpful.

My own survey of the demographic data provided establishes that the individual investigators used a variety of diagnosis and diagnostic classifications, besides that of endogenous depression. It seems to me rather than studying a specific subtype of depression, endogenous depression, what the group studied was a mixture of types of major depression. But this needs clarification.

In the neurotic studies, the same guidelines as in the endogenous studies were again utilized. This included a list of neurotic features and a list of distinguishing factors in the differential diagnosis of endogenous versus reactive depression. Even after reading the submission, I am still a little bit confused as to the meaning that the firm assigns to the words "endogenous" and "neurotic". For instance, does endogenous



PATIENTS HAVING ONE OR MORE OCCURRENCES  
OF ANTICHOLINERGIC SIDE EFFECTS

<u>Side Effect</u>	<u>Treatment</u>		<u>Treatment</u>			
	<u>T</u>	<u>I</u>	<u>T</u>	<u>P</u>		
Bowel Movement Disturbance	No	131 (92%)	117 (82%)	No	131 (92%)	91 (96%)
	Yes	11 ( 8%)	25 (18%)	Yes	11 ( 8%)	4 ( 4%)
	Chi-Square Test		p.10	Chi-Square Test		NS

Diap. 78

PATIENTS HAVING ONE OR MORE OCCURRENCES  
OF ANTICHOLINERGIC SIDE EFFECTS

<u>Side Effect</u>	<u>Treatment</u>		<u>Treatment</u>			
	<u>T</u>	<u>I</u>	<u>T</u>	<u>P</u>		
Delay of Urine Flow	No	141 (99%)	137 (96%)	No	141 (99%)	94 (99%)
	Yes	1 ( 1%)	5 ( 4%)	Yes	1 ( 1%)	1 ( 1%)
	Chi-Square Test		p.10	Chi-Square Test		NS

Diap. 79

PATIENTS HAVINE ONE OR MORE OCCURRENCES  
OF ANTICHOLINERGIC SIDE EFFECTS

<u>Side Effect</u>	<u>Treatment</u>		<u>Treatment</u>			
	<u>T</u>	<u>I</u>	<u>T</u>	<u>P</u>		
Anticholinergic Side Effects	No	113 (80%)	69 (49%)	No	113 (80%)	81 (85%)
	Yes	29 (20%)	73 (51%)	Yes	29 (20%)	14 (15%)
	Chi-Square Test		p.01	Chi-Square Test		NS

Diap. 80



*una mancanza di evento precipitante?*

*Apparentemente no, perché, nei dati grezzi dove si trova la descrizione casistica, esiste per molti pazienti nel protocollo endogeno, la segnalazione concernente un evento precipitante per l'episodio in corso. E nei dati per i pazienti nevrotici, molti di essi sono segnalati come privi di una manifestazione precipitante. Quindi, non esiste un continuum reattivo-non reattivo. Ci si riferisce ad una sindrome specifica, ad una variazione diurna, ad una mancanza di reazione all'ambiente? Ripeto, non ne sono sicura, a causa della imprecisione dei criteri di inclusione.*

*Tornando ai dati relativi alle nevrosi, i cosiddetti pazienti nevrotici dovevano avere un punteggio minimo di 18 su una HAM-D, così come negli studi endogeni. A parte il criterio dell'ospedalizzazione, alcune mie domande sui pazienti nevrotici sarebbero: come differiscono questi da quelli endogeni? Il gruppo nevrotico potrebbe essere qualificato quale affetto da un disordine depressivo maggiore? Ed è richiesto per il gruppo dei nevrotici un certo numero di sintomi associati alla depressione?*

*Probabilmente, sarebbe molto utile se, durante la discussione, dopo le relazioni, il Dr. Feighner, che è una autorità nella diagnosi psichiatrica, esprimesse il suo parere su quale tipo di paziente, quale categoria diagnostica è stata in realtà inclusa negli studi endogeni e nevrotici.*

## **Rilievi sul pooling dei dati**

*Inoltre, vorrei discutere il "pooling" degli studi, impiegando il protocollo endogeno. Sotto il profilo clinico, ritengo che il "pooling" degli studi sia discutibile per diverse ragioni.*

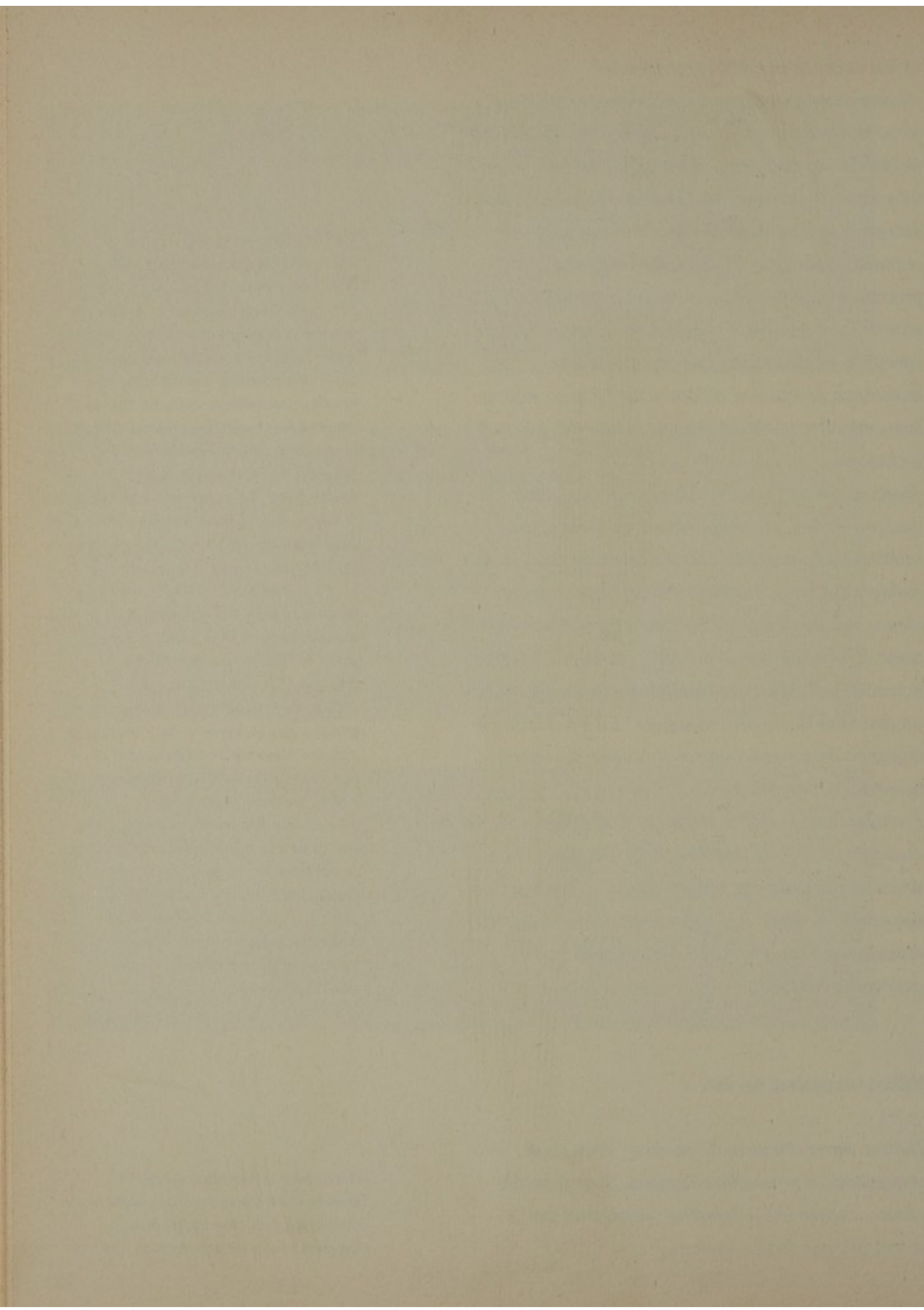
refer to a lack of a precipitating event?

Apparently not, because in the raw data, where the patient records are, many of the patients in the endogenous protocol were denoted as having a precipitating event in a current episode. And in the neurotic data, many of the patients were denoted as not having a precipitating event. So it is not a reactive- non reactive continuum. Does it refer to a specific syndrome, diurnal variation, lack of reactivity to the environment? Again, I am not sure, because of the vagueness of the inclusion criteria. Back to the neurotic data, these so-called neurotic patients had to have a minimum total score of 18 on a HAM-D, as they also did in the endogenous studies. Some of my questions about these neurotic patients would be except for hospitalization, how they differ from the patients in the endogenous population. Would the neurotic group qualify as having a major depressive disorder? Also are a certain number of symptoms associated with depression required in the neurotic group?

It would probably be very helpful if, during the discussion following the presentations, Dr. Feighner, who is an authority on psychiatric diagnosis, would give his opinion of what type of patient, what diagnostic categories were actually included in the endogenous and the neurotic studies.

Next, I want to discuss pooling of the studies, using the endogenous protocol. On clinical grounds, I feel that pooling is questionable for several reasons. The first





*La prima è l'esclusione di due studi negativi per il Trazodone, non rispettosi del protocollo in quanto condotti su pazienti esterni, mentre è stato incluso uno positivo per il trazodone, effettuato su pazienti di un centro ambulatoriale ospedaliero.*

*Ora, ho guardato lo studio, quello del Dr. Fabre, condotto presso il centro ambulatoriale. È stato distinto dagli altri studi assemblati nella ricerca policentrica, perché non è stato eseguito su pazienti ricoverati. Riguardando i dati grezzi, ho visto che, su 28 pazienti, 22 non avevano mai avuto precedentemente un ricovero psichiatrico.*

*Tale assimilazione agli altri studi mi preoccupa, soprattutto perché altri due studi negativi su pazienti esterni sono stati esclusi dallo studio policentrico.*

*La seconda ragione per cui mi oppongo al "pooling" è per l'apparente non uniformità dell'aderenza dei singoli ricercatori al protocollo dello studio. Ci sono stati casi di pazienti che non hanno avuto il "wash-out" con placebo per almeno tre giorni: si sono trovati casi negli studi sia del Dr. Escobar che del Dr. Small. Non ho potuto comunque determinare fino a che punto è stato violato il protocollo, perché in genere la durata del periodo del placebo non sempre viene riportata sulla cartella clinica.*

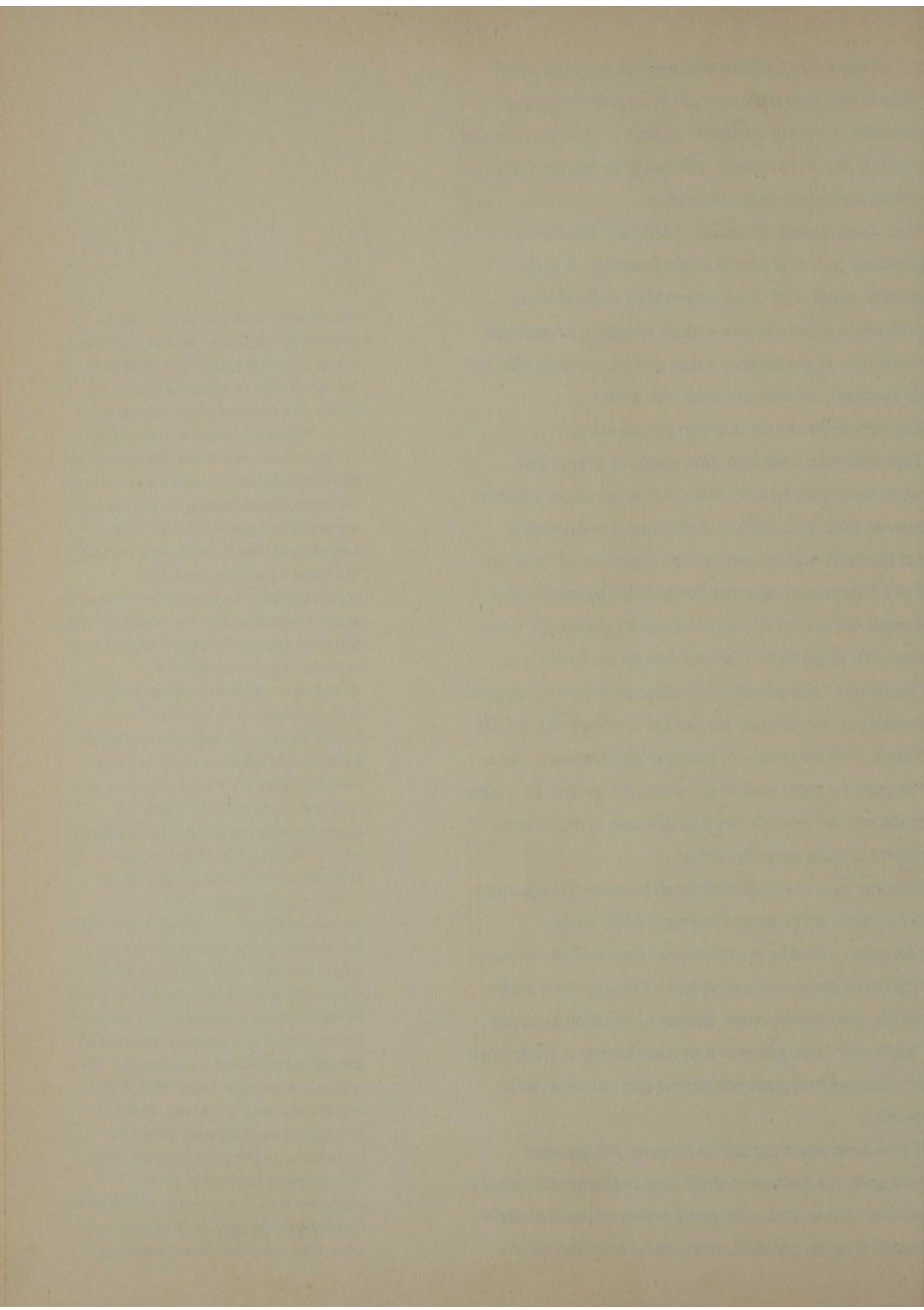
*Siccome non vi è indicazione di trattamenti effettuati nel periodo precedente l'ingresso nello studio endogeno, sarebbe praticamente impossibile valutare l'effetto di questa inosservanza al protocollo. In altre parole, non saprei come valutare l'inosservanza del "wash-out" con placebo non conoscendo a quale cura era sottoposto il paziente prima che entrasse nello studio.*

*E non sono stata capace di trovare, per gli studi endogeni, un resoconto delle cure mediche alle quali i pazienti erano stati sottoposti prima di entrare nello studio. Questo sarebbe stato anche importante per*

reason is the exclusion of two studies negative for trazodone, because they are outpatient studies, while one positive for trazodone, using subjects in a day care center, was included. Now, I looked at the study, that was Dr. Fabre's, that was done in a day care center. It was distinct from the other pooled studies in that it was not done with hospitalized patients. And reviewing the raw data, I saw that 22 out of 28 subjects included in his efficacy analysis had never a previous psychiatric hospitalization. This inclusion with the other studies is of concern to me, mainly because two other negative outpatient studies were excluded from this composite.

The second reason that I oppose the pooling is because of apparent nonuniformity in the individual investigator's adherence to the study protocol. There were examples of patients not having at least a three-day placebo wash out. Examples were found both in Dr. Escobar's and Dr. Small's study. I have not been able to determine the extent of this protocol violation, since in general the length of placebo wash out is not always recorded or demarcated on the medication record. Since there is no record of medication taken in the period prior to study entry in the endogenous investigations, it would be almost impossible to assess the effect of this non adherence to the protocol. In other words, I do not know how to assess the lack of adherence to placebo wash out if we do not know what medications the patient was on prior to study entry. And I have not been able to find, for the endogenous studies, a record of medication that the patients were on prior to study entry. This would also be important in





*determinare i possibili effetti da sospensione dei trattamenti, in caso di pazienti curati con antidepressivi triciclici.*

*Un'altra cosa importante da determinare sarebbe la distribuzione dei pazienti possibilmente non responsivi ai triciclici, nei tre gruppi. Purtroppo non ne ho potuto stabilire neanche uno, non essendo in possesso delle cartelle cliniche riferentesi al periodo precedente all'ingresso nello studio endogeno.*

*C'è un altro esempio di non osservanza al protocollo che vorrei menzionare, verificatosi nello studio 601.*

*Tale studio è stato condotto in un ospedale VA con tutti i pazienti uomini. Osservando i dati non elaborati, ho trovato che su 23 pazienti, 12 presentavano una storia di eccessiva assunzione di alcool; di questi 12, 6 nel corso dell'anno precedente allo studio.*

*Specificatamente, il protocollo esclude soggetti con storia di alcoolismo.*

*La terza ragione per cui mi oppongo al "pooling", è che sembrano esserci differenze tra i singoli ricercatori sul modo di intendere il tipo di popolazione da studiare, nonché sui metri di misura da utilizzare. In altre parole, l'affidabilità di intervalutazione tra i ricercatori è dubbia, e sappiamo che è l'elemento essenziale quando si vogliono raggruppare diversi studi e diverse località. Darò un esempio di una di queste difficoltà.*

*In almeno due degli studi del protocollo endogeno in molti pazienti era stata effettuata inizialmente diagnosi di depressione nevrotica o reazione depressiva. In seguito, tali diagnosi sono state cancellate e sostituite con quella di depressione endogena. È curioso vedere come ciascun ricercatore o suo assistente o chiunque abbia effettuato la diagnosi non sapesse fin dall'inizio l'entità della malattia da*

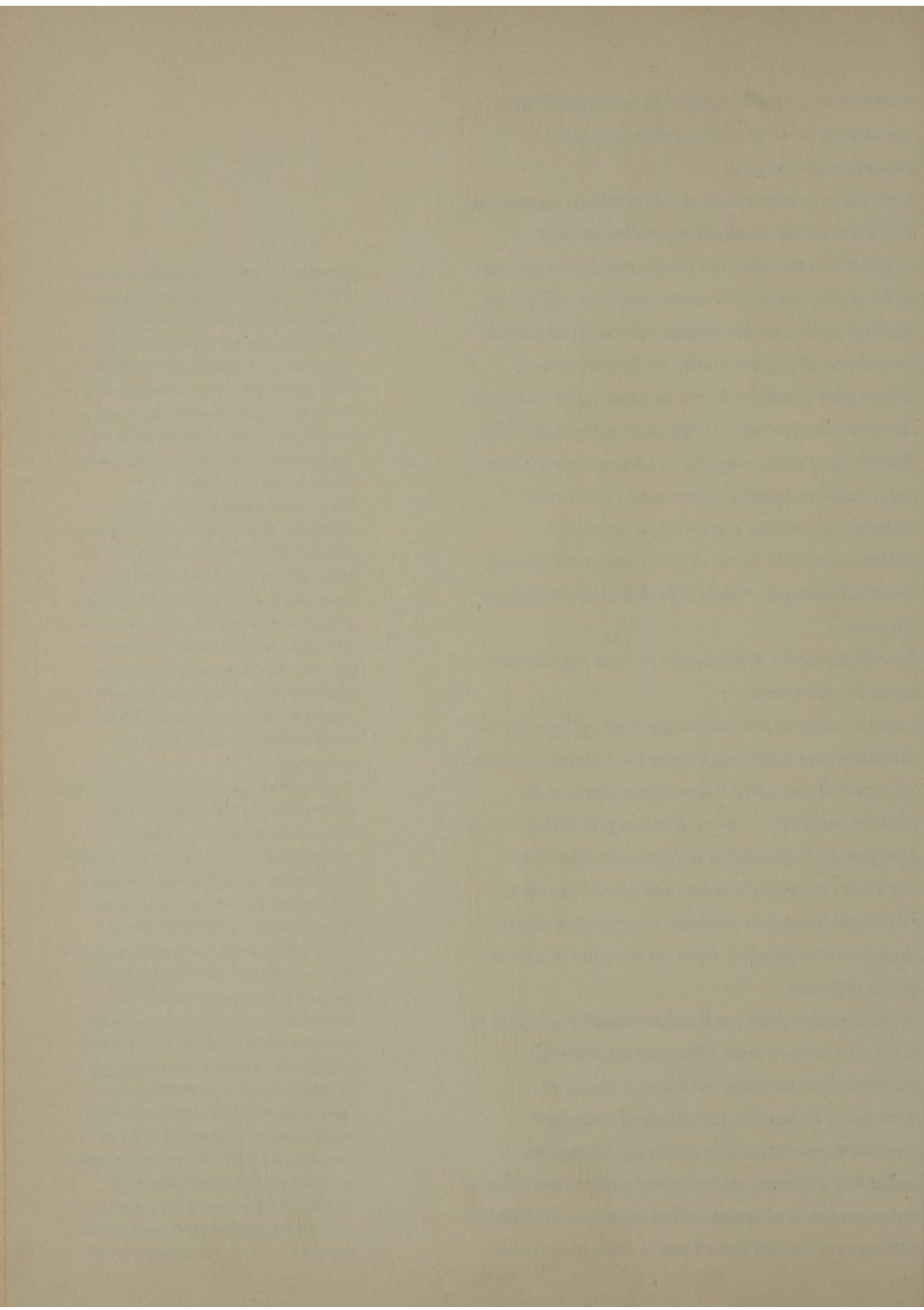
determining possible withdrawal effects from medications, if the patient happened to be on tricyclic antidepressants.

Something else that would be important is determining the distribution of patients who were possible tricyclic non-responders into the three groups. I have not been able to assess any of this, because we do not have a medication record prior to study entry in the endogenous studies.

There was another example of non adherence to the protocol that I wanted to mention. This occurred in study 601. This study was done in a VA hospital where all the subjects were male. I found, in looking at the raw data, that 12 out of 23 subjects had a history of excessive alcohol intake, according to the raw data. Six of these twelve had excessive intake during the year prior to the study. The protocol specifically excludes subjects with a history of alcoholism.

Now, the third reason that I objected to the pooling was that there appears to be differences among the individual investigators in their understanding of the population to be studied and the various rating materials. In other words, there is doubtful inter-rater reliability among investigators, which is essential for pooling of different studies and different locations. I will give an example of one of these difficulties. In at least two of the studies under the endogenous protocol, several patients were initially given a diagnosis of neurotic depression or depressive reaction. Later, these diagnoses were crossed out and changed to endogenous depression. It is very curious as to why each investigator or investigator's research assistant, whoever was diagnosing the patients, did not know the disease entity to be studied from the beginning. In checking the raw





*studiare. Controllando i dati non elaborati, si nota come i pazienti abbiano dimostrato sia agitazione motoria che ritardo motorio per quanto riguarda il profilo dei sintomi riferiti alla psicosi depressiva.*

*Questo a me sembra incompatibile o almeno molto inusuale nel corso di una singola visita.*

*E mi lascia perplessa sul metodo di raccogliere dei dati e forse sulla loro stessa accuratezza. Un esempio di molti pazienti esaminati lo troviamo nello studio 608, di Fabre.*

*A causa delle difficoltà di questo tipo, io sollevo il problema del tipo di istruzione e di informazione che lo sponsorizzatore ha fornito al ricercatore, e del monitoraggio di questi studi. Questo quale possibile spiegazione per episodi come quelli che ho narrato. O forse vi sono anche altre spiegazioni.*

*Adesso vorrei parlare degli studi positivi. Alcuni di questi ritengo che non possano essere considerati pilota. E vorrei menzionarli brevemente. Prima di tutto, non posso considerare lo studio policentrico quale studio "perno", data la discutibile procedura del "pooling", come ho già spiegato.*

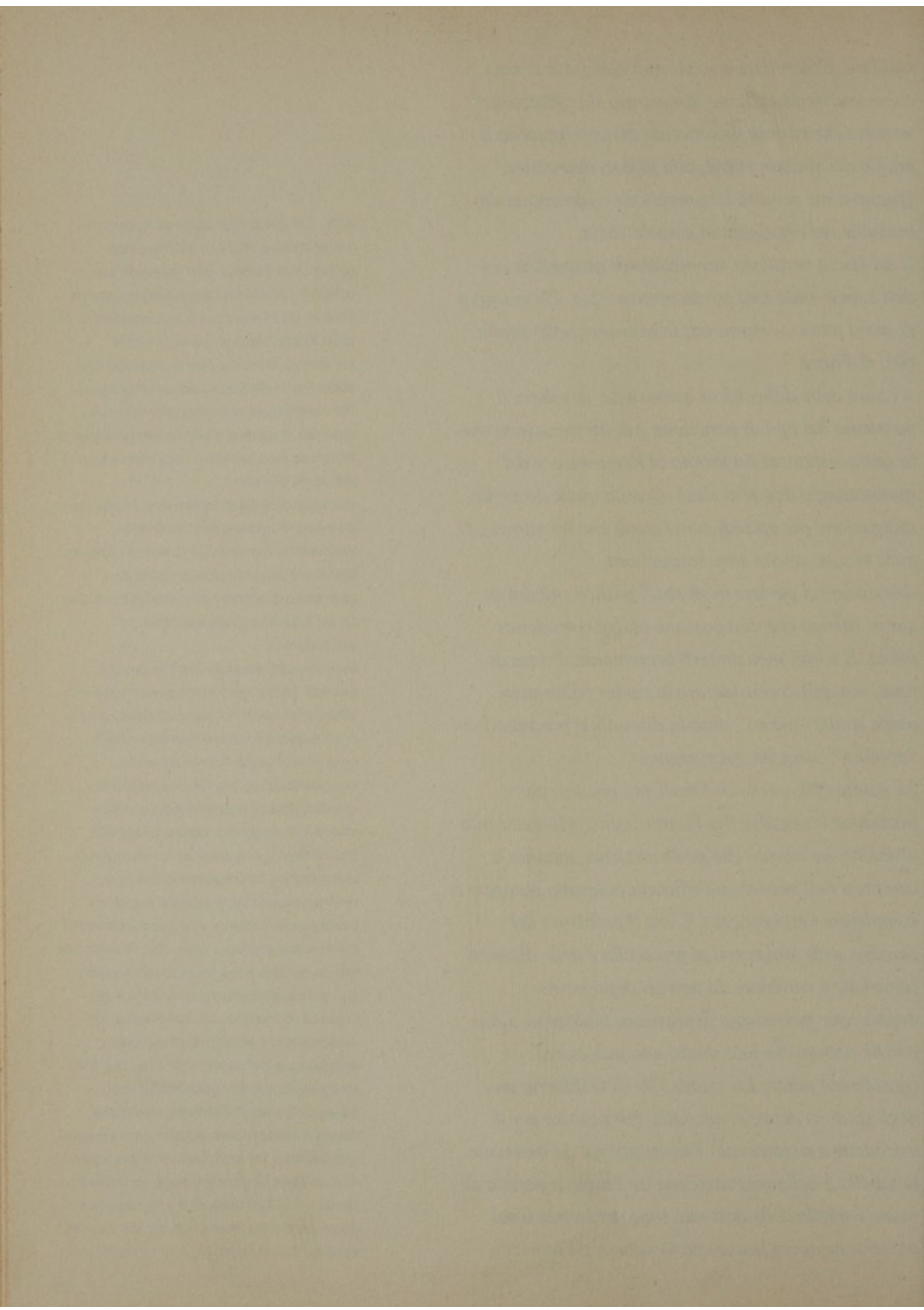
*Lo studio 609, quello di Small, era positivo per il trazodone e negativo per l'imipramina. Ma nella mia revisione, ho trovato che su 28 pazienti, soltanto 8 compresi nell'analisi sull'efficacia potevano giungere a completare l'esperimento. C'era il problema del placebo, delle violazioni al protocollo e delle diagnosi cancellate e cambiate da nevrosi depressive e depressione nevrotica a depressione endogena. Ecco perché ritengo che tale studio non può essere considerato pilota. Lo studio 576, di Goldberg, uno degli studi su depressi nevrotici, era positivo per il trazodone e negativo per l'amitriptilina. Se osservate la tabella 5 della mia rassegna (se l'avete a portata di mano è quella delle dosi massime del farmaco nei pazienti nevrotici trattati da Goldberg e Finnerty),*

data, it is noted that patients sometimes are scored as exhibiting both motor agitation and motor retardation on the symptom profile for depressive psychosis. This, to me, seems to be incompatible or at least highly unusual during a single screening interview. And it concerns me about the collection of data and perhaps the carefulness of collection of data. An example of several patients being scored in the study was found in study 608, which is the study of Fabre.

Because of difficulties like this, I raise the question of training and information provided by the sponsor to the investigator, and monitoring of these studies, as a possible explanation for these occurrences. Or perhaps there is some other explanation.

Now I would like to turn to the positive studies. There were some positive studies which I felt could not be considered pivotal. And I would like to mention these briefly. First of all, I could not consider the composite study pivotal, because of the questionable pooling procedure, which I stated the reason for above. Study 609, that of Small, was positive for trazodone and negative for imipramine. But in my review, I found that only eight out of the twenty-eight patients who were included in the efficacy analysis were able to complete the study. Also there were placebo wash out, protocol violations. And there were crossed out diagnoses from depressive neurosis and neurotic depression to endogenous depression. So I felt that this study could not be considered pivotal. Study 576, that of Goldberg, one of the neurotic studies, was positive for trazodone and negative for amitriptyline. If you would look at Table 5 in my review, if you have it handy – this is a table of the highest mean doses of the drug used – under the neurotic studies, that of Goldberg and Finnerty, you





*potete vedere che la dose media massima è stata alquanto bassa rispetto a quella di altri studi positivi. Infatti, in questo studio, la dose iniziale di trazodone è stata di 150. Noterete che la dose media massima è di 150. La dose iniziale di amitriptilina è stata di 75. E la dose media massima è di 82. È molto difficile per me considerare questo un confronto sufficientemente dimostrativo del trazodone rispetto all'amitriptilina e al placebo, quando i dosaggi impiegati sono stati così bassi.*

*Vi sono tre studi che io vorrei discutere più in dettaglio, che ritengo i più dimostrativi per il trazodone. Il primo studio è il n. 608, di Fabre. È uno degli studi endogeni in cui sia il trazodone che l'imipramina sono efficaci se paragonati al placebo. Il trazodone è stato più efficace del placebo nella maggior parte dei valori, compreso il 50% di riduzione dell'HAM-D, la riduzione delle scale totali dell'HAM-D nel tempo, ed i gradi di miglioramento generale. Questo studio è stato condotto in un ambulatorio psichiatrico. Se prendete la Tabella 2 del mio studio, questa vi mostra i valori medi HAM-D all'inizio e alla fine. Se prendete lo studio di Fabre, vedete che i valori iniziali HAM-D sono alquanto alti. E sembrano essere i più alti di tutti questi gruppi. Anche se tali pazienti erano severamente malati, non erano ricoverati psichiatrici. E come ho già detto prima, 22 dei 28 pazienti inclusi nell'analisi sull'efficacia non avevano mai avuto un ricovero psichiatrico.*

### **Questioni di dosaggio**

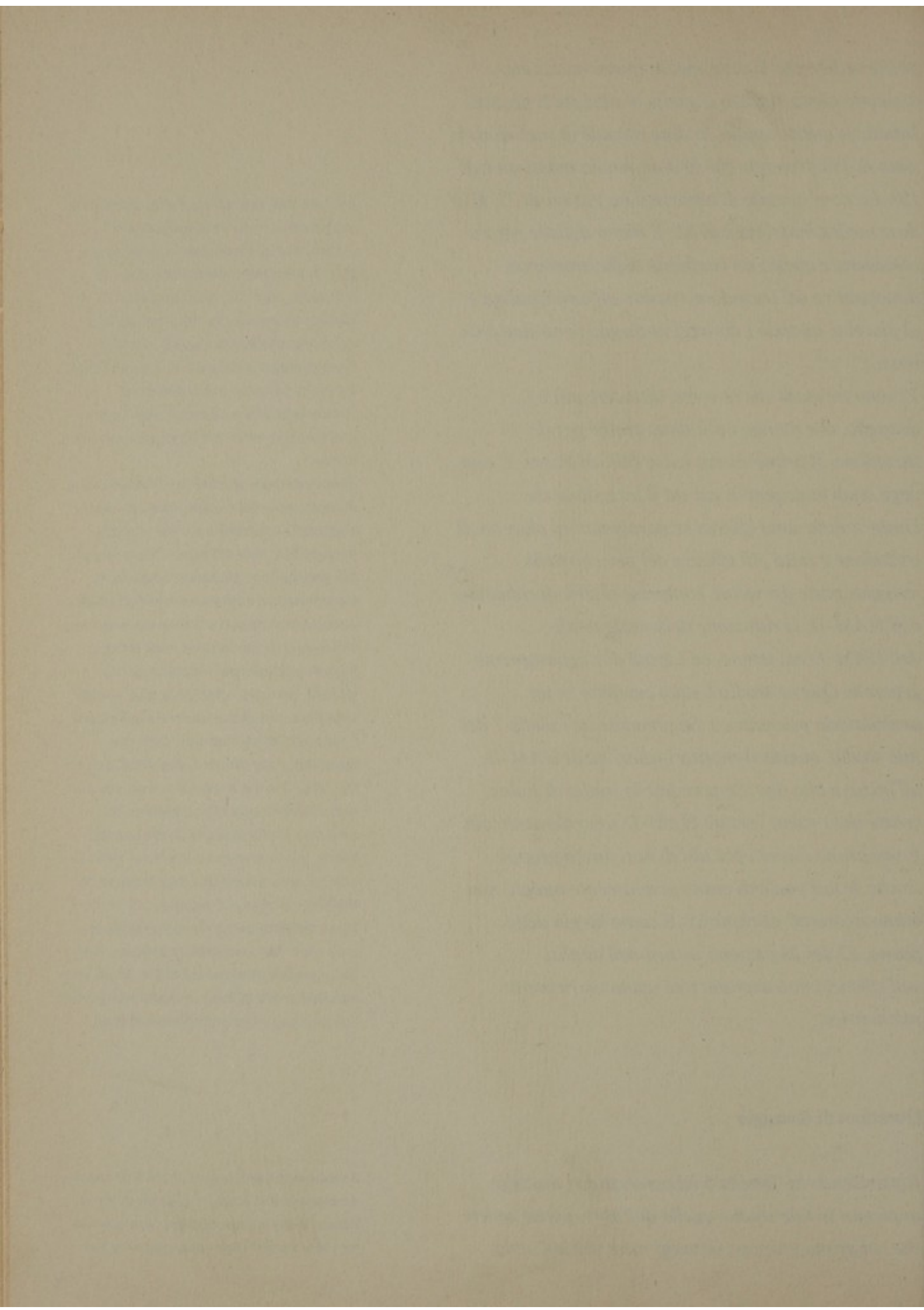
*Riprendendo la Tabella 5 ed osservando i dosaggi impiegati in tale studio, quello di Fabre, potete vedere che nel primo gruppo i dosaggi medi più alti sono*

can see that the highest mean dose of the medications used were quite low in comparison to other positive studies. In fact, in this study, the starting dose of trazodone was 150. You see here that the highest mean dose is 150. The starting dose of amitriptyline was 75. And the highest mean dose is 82. It is very difficult for me to consider this a sufficient comparison of trazodone to amitriptyline and placebo, when the dosages used were so low.

There are three studies that I would like to discuss more fully, which I feel are most supportive of trazodone. First is study number 608, that of Fabre. This is one of the endogenous studies in which both trazodone and imipramine were effective as compared to placebo. Trazodone was more effective than placebo on most ratings, including 50 percent reduction of the HAM-D, reduction of HAM-D total scores over time, and global improvement scales. This was a study that was done in a psychiatric day center. If you could look at my Table 2 in the review, it shows you the mean HAM-D scores at baseline and endpoint. And if you look at the one for Fabre, you can see that the initial HAM-D scores were quite high. They seem to be the highest of any of this group. Despite these patients being viewed as quite ill, they were not psychiatric inpatients. And, as I mentioned before, 22 of the 28 patients included in this efficacy analysis had not had any previous psychiatric hospitalization.

If you would look back at Table 5 to see the dosages in this study, this is the study of Fabre, in the first group here, you can see that the highest mean dosages here are





*bassi in rapporto agli altri studi endogeni positivi, a prescindere dal fatto che tali pazienti erano gravemente malati. La dose media massima di trazodone è stata di 266, e la massima di imipramina è stata di 140, sebbene essi presentassero la più alta media nei valori di HAM-D, in condizioni basali.*

*Negli altri studi positivi i valori dei dosaggi massimi sono molto più alti. Small è 514, Feighner 375. E non so come spiegarlo.*

*Ho notato anche che nello studio vi sono molti pazienti giovani, 18 su 28 al di sotto dei 35 anni.*

*Esaminando i dati su questo studio di Fabre, come ho detto prima, spesso nei pazienti è stata notata sia un'agitazione motoria che un ritardo motorio nel corso dello stesso esame. È tutto quello che posso dire su questo studio.*

*Preferirei ritornare sul secondo, che ritengo di maggior supporto, quello di Feighner, il n. 616. In questo studio il trazodone è stato efficace, mentre l'imipramina no. Il trazodone è stato efficace nel ridurre i valori totali di HAM-D del 50% dal punto di partenza a quello di arrivo, ed efficace sull'analisi finale del valore di HAM-D totale, ma non sul valore di HAM-D totale nel tempo. Per quanto concerne la gravità della malattia ed il miglioramento clinico globale, il trazodone è superiore, decisamente superiore al placebo nel tempo. Ed ho un paio di osservazioni da fare al riguardo.*

### **Rispetto del protocollo**

*Osservando i dati grezzi ho trovato un paziente con una diagnosi secondaria di abuso di alcool ed eccessivo bere, sia nel passato che nel corso dell'anno precedente all'ingresso allo studio e ciò malgrado i criteri di esclusione del protocollo. Ho inoltre notato*

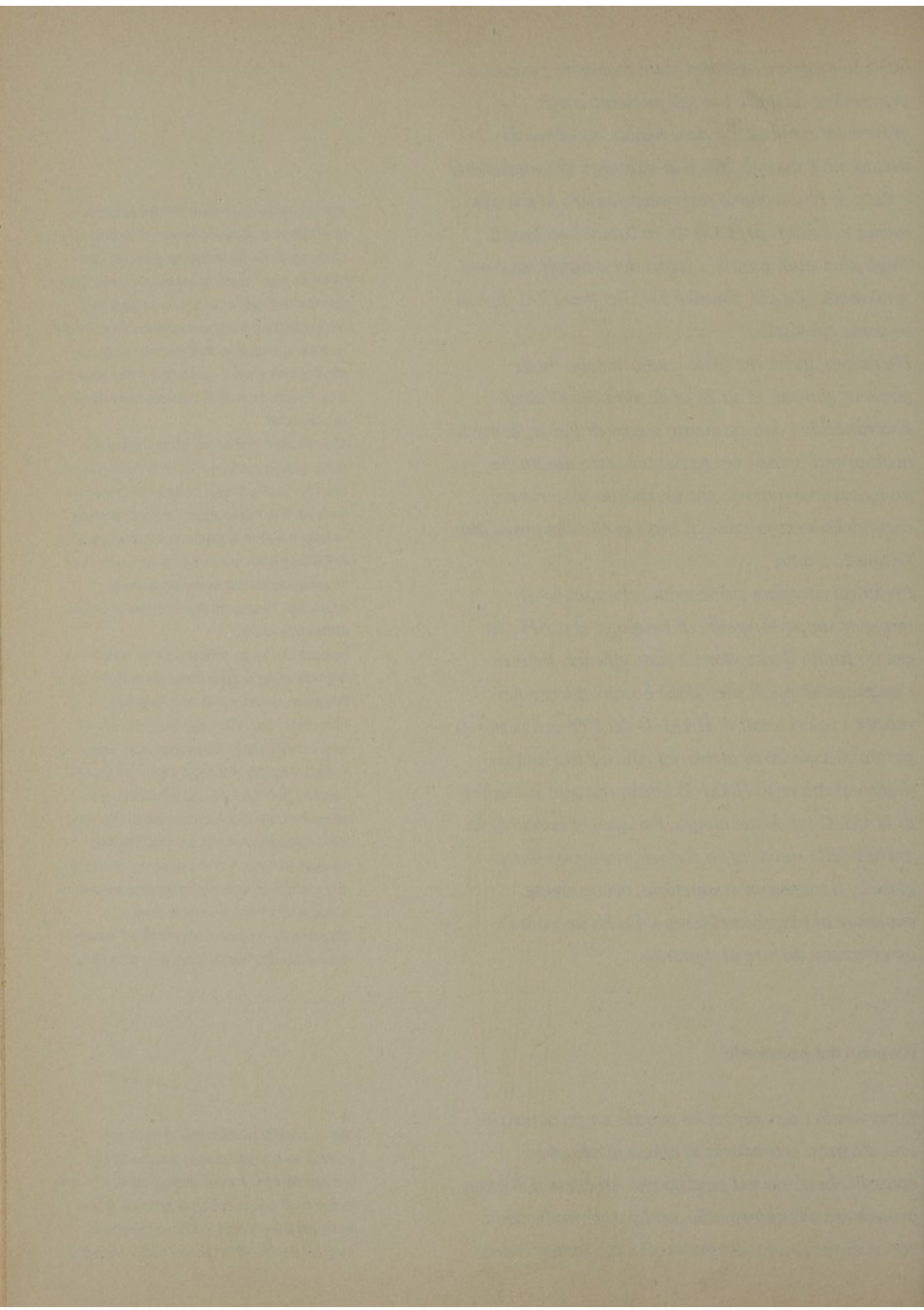
low in comparison with the other positive endogenous studies, despite the perception of these patients as being quite ill. The highest mean dose of trazodone was 266, and the highest of imipramine was 140, although they had the highest mean HAM-D scores at baseline. In the other positive studies, they are much higher. The Small is 514, Feighner is 375. I do not know how to explain that.

Also I noted that in the study, there are many young patients, 18 of 28 being less than 35 years of age. In scanning the raw data on this Fabre study, as I mentioned before, frequently patients were scored as exhibiting both motor agitation and motor retardation on the same screening interview. That is all the comments I have about this study.

I would like to go to the second one that I felt was most supportive, and that is that of Feighner, number 616. In this study, trazodone was effective, but imipramine was not effective. Trazodone was effective in reducing the HAM-D total scores by 50 percent from baseline to endpoint, and effective on endpoint analysis of the total HAM-D score, but not on total HAM-D score over time. On the severity of illness and clinical global improvement, trazodone is superior to placebo over time, consistently superior to placebo. I have a couple of comments on this. In scanning

the voluminous raw data, I found one patient with a secondary diagnosis of alcohol abuse and excessive drinking, both in the past and in the year prior to study entry, despite the protocol exclusion of such patients. Also I noted that frequently





*che spesso in questo studio i pazienti hanno ricevuto in concomitanza ansiolitici, in dose acuta di 75 milligrammi di librium i.m. o di librium orale a breve durata. Siccome non ho ancora preparato un tabulato su questo e non me ne è stato dato uno con le medicazioni concomitanti, non si sa quale effetto tali violazioni al protocollo abbiamo avuto sullo studio. In altre parole non so a quanti di questi pazienti è stato dato il librium i.m. nei tre gruppi e se questo ha avuto effetto sul trattamento. So comunque che è capitato di frequente nello studio.*

*Dr. MCNAIR: Ha idea in che proporzione?*

*Dr. KESSLER: Non li ho studiati uno per uno, ma direi da un terzo ad una metà.*

*Dr. MCNAIR: Del totale intende?*

*Dr. KESSLER: Del totale. Questo a livello di stima. Nel corso della mia revisione, mi è capitato di trovarne uno, quindi un altro che aveva ricevuto 75 milligrammi, niente in quello successivo. Assumeva solamente il dalmane la sera.*

*Mi è capitato comunque spesso. Direi a livello approssimativo da un terzo a metà, non posso essere comunque precisa al riguardo.*

*Il terzo studio che presentava meno problemi di tutti, è lo studio n. 575, di Rickels, in cui 147 pazienti sono stati esaminati, divisi nei tre gruppi di trazodone, amitriptilina e placebo. Con risultati positivi sia per l'amitriptilina che per il trazodone.*

*Si tratta di uno studio sulla depressione nevrotica, durato sei settimane.*

in this study, patients received concomitant anxiolytics, which usually consisted of an acute dose of 75 milligrams of i.m. Librium or short-term oral Librium. Since I have not done a tabulation of this yet and I have not been provided with a tabulation of concomitant medications in the study, it is not known what effect these protocol violations had on the study. In other words, I do not know the distribution of these patients who had the I.M. Librium into the three groups, and whether it had any treatment effect. But it did occur quite frequently in the study.

Dr. McNAIR: Any idea what proportion of patients?

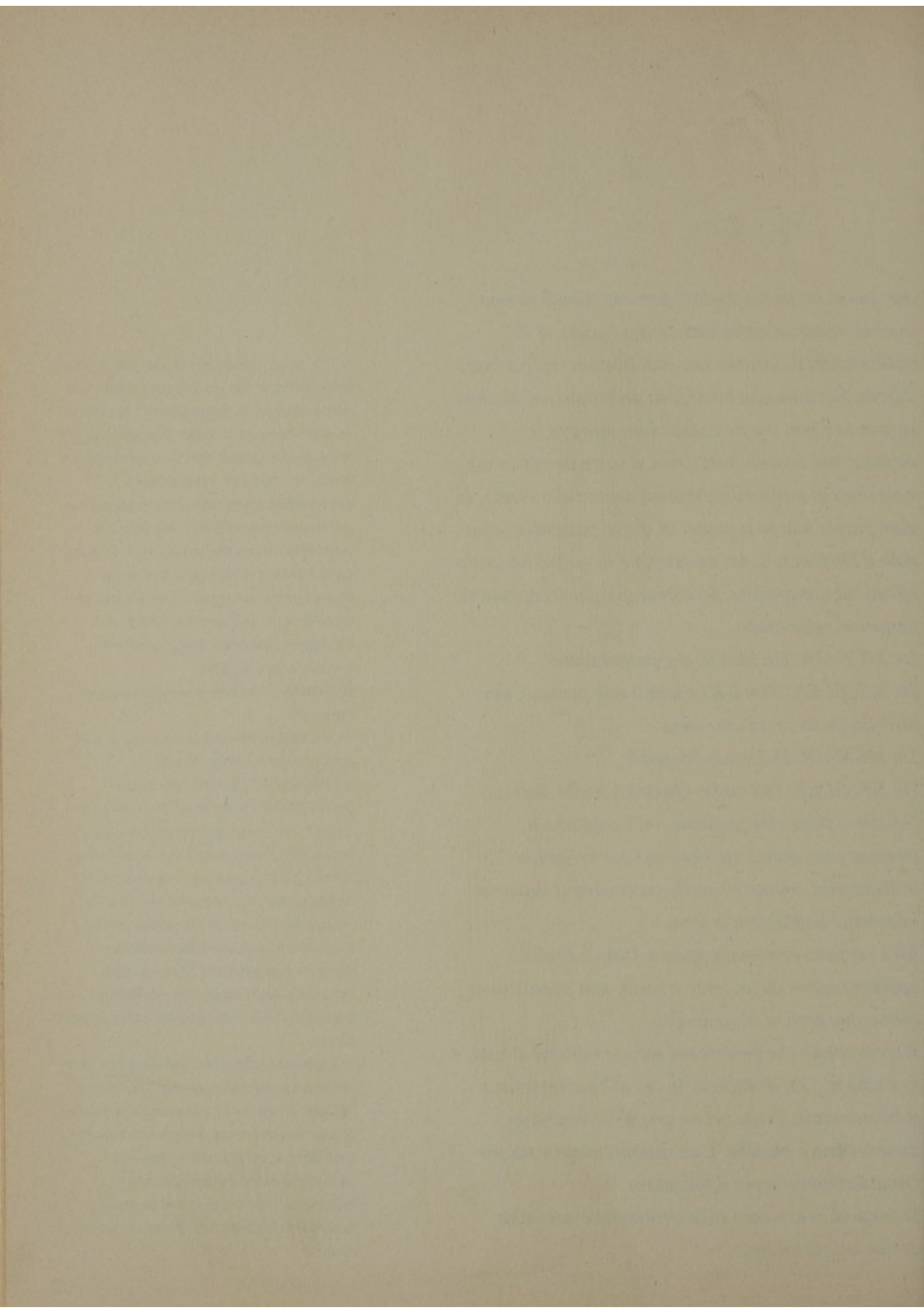
Dr. KESSLER: I did not go over each one, but I would say a third to half.

Dr. McNAIR: Of the total, you mean?

Dr. KESSLER: Of the total. That would be an estimate. I was going through it and I happened to spot check one. And I turned to the next one, and that one was there. I turned to the next one, and that had 75 milligrams. I turned to the next ones, and they did not have it. All they had was dalmane at night. So it occurred quite frequently. And I could give an estimate of a third to half, but I am not sure how accurate that is.

The third study that had the least problems out of these is study number 575, that of Rickels, in which 147 patients were studied, divided into the three groups of trazodone, amitriptyline, and placebo. This was positive for both amitriptyline and trazodone. This is one of the neurotic depression studies, which was six weeks in duration.





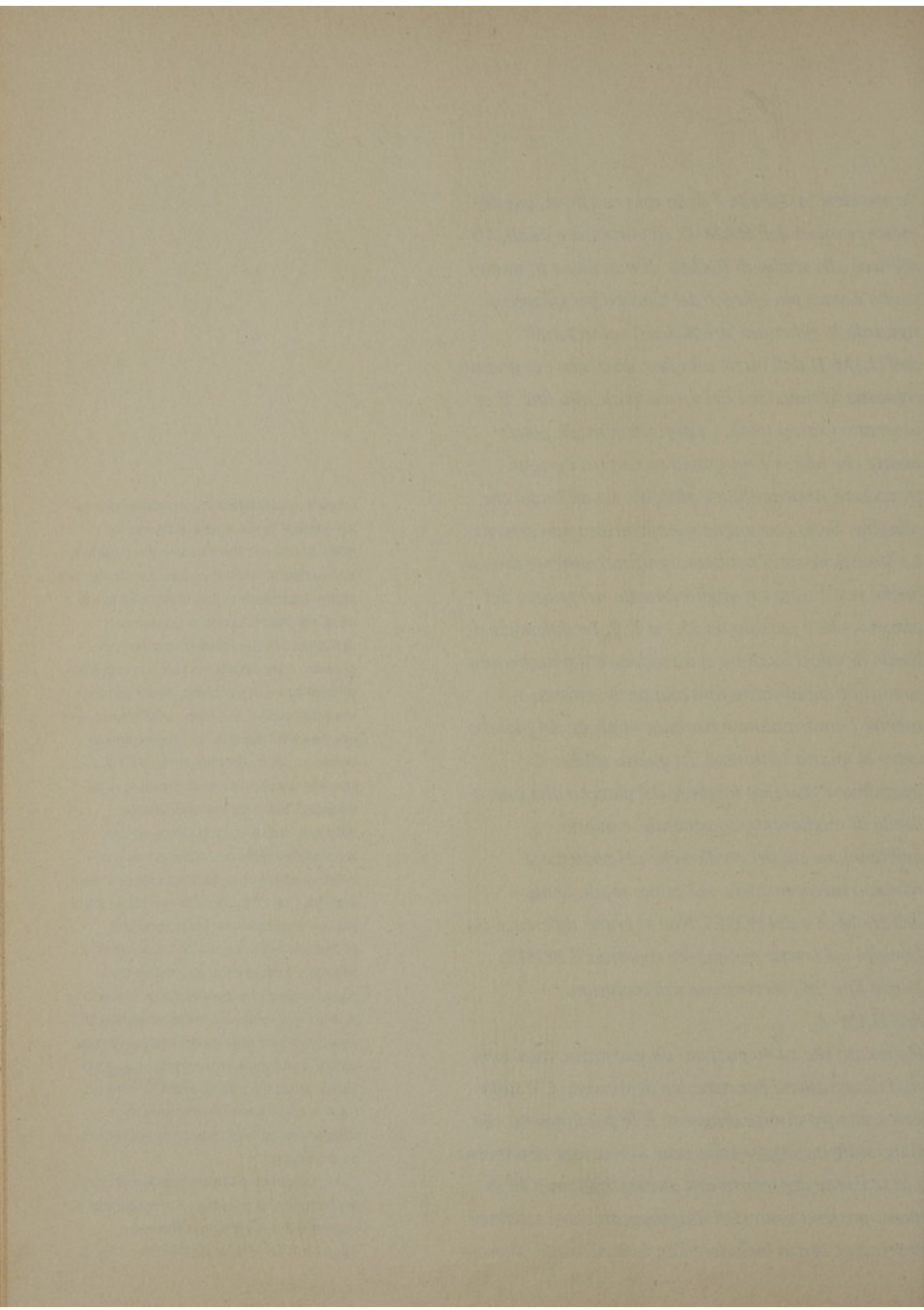
*Se prendete la Tabella 4 della mia revisione, questa mostra i valori dell'HAM-D, di partenza e finali. Mi riferisco allo studio di Rickels. Il trazodone in questo studio è stato più efficace del placebo per quanto riguarda la riduzione del 50% dei valori totali dell'HAM-D dall'inizio alla fine, ed anche per quanto riguarda la riduzione del valore totale alla fine. E se osservate i valori totali, i valori totali medi, potete notare che non vi è un grosso spazio tra i gruppi trazodone, amitriptilina e placebo, sia all'inizio che alla fine. Sono comunque significativamente diversi. Le statistiche sono risultate significativamente diverse, anche se c'è stato un miglioramento nel gruppo del placebo, che è passato da 25,7 a 17,9. Le differenze a livello di valori totali tra il trazodone e il placebo non sono state significative fino alla sesta settimana, mentre l'amitriptilina è risultata migliore del placebo entro la quarta settimana. In questo studio, il trazodone è risultato migliore del placebo alla fine, a livello di miglioramento generale, e questo nell'opinione sia del medico che del paziente. È risultato migliore anche sul valore totale finale dell'HAM-A e del POMS. Non vi erano differenze tra i gruppi nel tempo per quanto riguarda il POMS. Voglio fare un'osservazione sull'inclusione dell'HAM-A.*

*Ho notato che su 46 pazienti diagnosticati, tutti sono stati diagnosticati per reazione depressiva. C'è stata una scelta fra diverse diagnosi. E le più frequenti che siano state impiegate sono state la reazione depressiva e la reazione depressiva con ansietà rilevante. 46 di questi pazienti sono stati diagnosticati come reazione depressiva, senza includere l'ansietà rilevante. Non so*

I would appreciate it if you would refer to my Table 4 in my review. It shows the HAM-D scores. You can see the baseline and endpoint HAM-D scores for the Rickels study. Trazodone in this study was more effective than placebo in 50 percent reduction of total HAM-D scores from baseline to endpoint, and also in reduction of total score at endpoint. And if you look at the total scores, the mean total scores, you can see that there is not a large spread between the trazodone, amitriptyline, and placebo groups, either at baseline or at endpoint. But they are significantly different. The statistics did come out significantly different, although there was an improvement in the placebo group. It went from 25.7 to 17.9. The differences in total scores here between trazodone and placebo was not significant until week six, whereas amitriptyline was better than placebo over time by week four. Trazodone in this study was also better than placebo at endpoint on global improvement in both doctor's and patient's opinion. It was also better on total score at endpoint on the HAM-A and POMS. There were no differences between the groups over time on the POMS.

I just wanted to make one comment about the inclusion of the HAM-A. I noted that 46 patients who were diagnosed were diagnosed as depressive reaction. There





*quindi quanto la riduzione di ansietà sia valida a prescindere da come si trovano i pazienti in uscita. È comunque un punto di minore importanza.*

*Nello studio di Rickels sui pazienti esterni, si nota che molti di questi non sono stati ricoverati precedentemente, come nello studio di Fabre, condotto presso un ambulatorio ospedaliero.*

*Abbiamo quindi tre studi che dimostrano l'efficacia per il trazodone. Il primo condotto su pazienti ambulatoriali, in cui 22 su 28 non hanno mai avuto un ricovero psichiatrico. Il secondo su pazienti esterni, molti senza precedenti ricoveri psichiatrici, ed il terzo su pazienti ricoverati.*

*Per riassumere, ritengo che questi tre studi supportano l'efficacia del trazodone, ma solo dopo aver valutato e chiarito la diagnosi ed il possibile effetto delle ripetute irregolarità, come ho sottolineato.*

*Dr. CAMP: Domande da rivolgere alla Dott.ssa Kessler?*

*Dr. ROBINSON: Nella Tabella 5, l'asterisco è stato utilizzato per dimostrare l'efficacia?*

*Dr. KESSLER: Ho messo l'asterisco per indicare quali studi dimostravano l'efficacia, secondo la presentazione della casa.*

*Non intendevo "trazodone efficace" quale dimostrazione conclusiva di efficacia. Era questa la domanda?*

*Dr. ROBINSON: Per gli studi senza l'asterisco, che cosa vuol dire? Che non ha dimostrato efficacia?*

*Dr. KESSLER: Ad eccezione del policentrico, laddove indicato nella Tabella, questi sono risultati negativi per il trazodone.*

*Quelli con asterisco sono stati presentati dalla casa quali positivi per il trazodone. Molti di questi io li ho esclusi come studi positivi pilota. Qui mi sono riferita alla presentazione da parte della casa e cioè positivi per il trazodone.*

was a choice between several diagnoses. And the most frequent ones, I think, that were used were depressive reaction and depressive reaction with significant anxiety. Forty-six of these patients were diagnosed as depressive reaction. And significant anxiety was not included. I do not know how much a claim, therefore, in reduction of anxiety is valid on the basis of that, whether or not enough patients were rated as having significant anxiety at the outset. That is a more minor point.

It is noted in looking at this Rickels outpatient study that many of these patients were not previously hospitalized, as in the study of Dr. Fabre, the day care center study.

So we have three studies demonstrating efficacy for trazodone. One was done with day care patients, in which 22 of 23 had never had psychiatric hospitalization. One was done on outpatients, many of whom had never psychiatric hospitalization. And one was done on inpatients.

To summarize. I feel that there are three studies that do support the efficacy of trazodone, but only after questions of diagnosis and the possible effect of steady irregularities, which I have outlined, have been assessed and clarified.

Dr. CAMP: Any questions for Dr. Kessler?

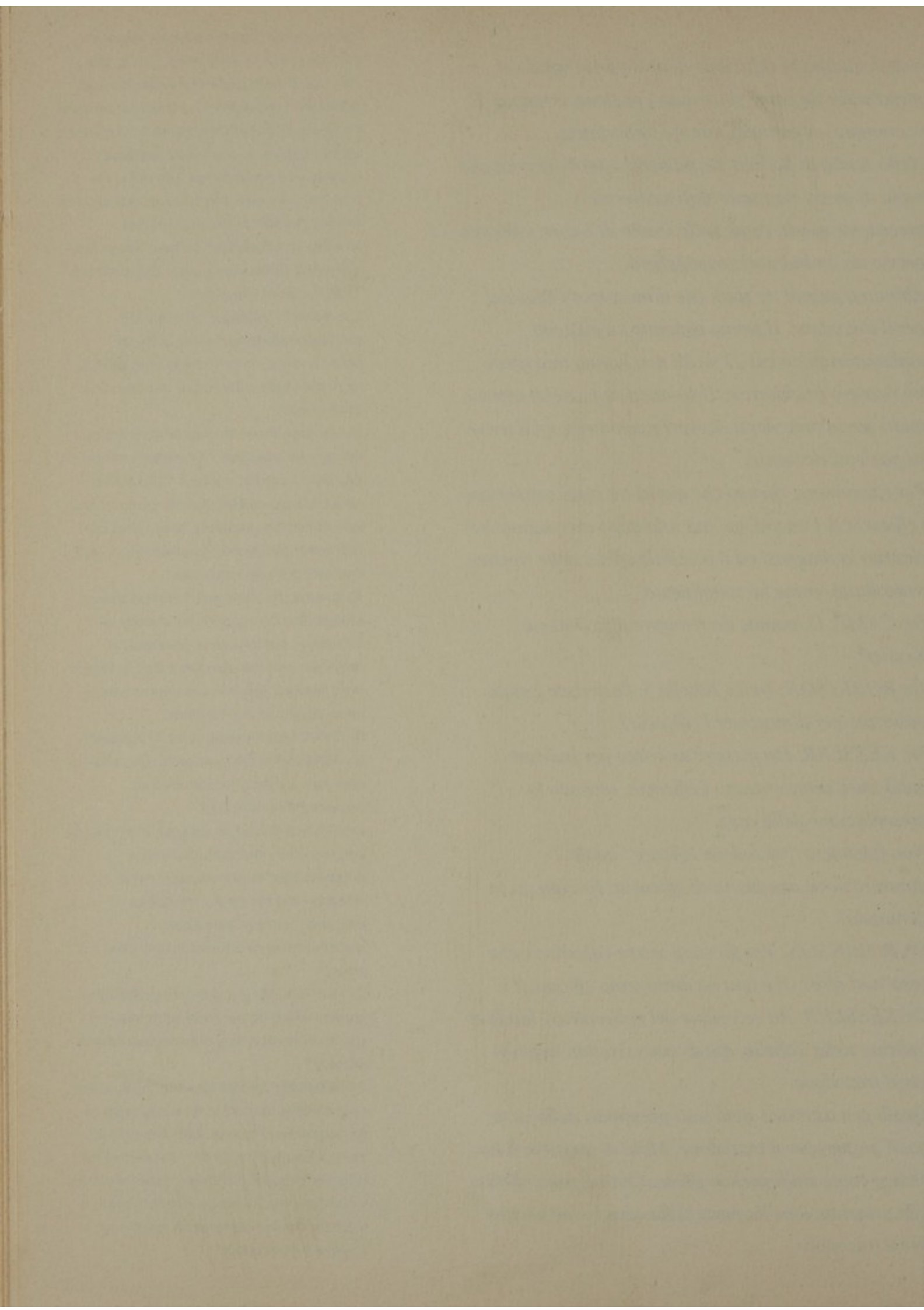
Dr. ROBINSON: On your Table 5, would you elaborate on the asterisk used as demonstrating efficacy?

Dr. KESSLER: I put an asterisk there just so you could see which studies were presented by the firm as demonstrating efficacy. I did not mean "trazodone effective" to mean conclusive demonstration of efficacy. Is that what you mean?

Dr. ROBINSON: I am wondering about the studies which do not have asterisks. Are you implying that they did not demonstrate efficacy?

Dr. KESSLER: Except for composite, where I put composite there, they were negative for trazodone. The ones that are starred were presented by the firm as positive for trazodone. Several of these I have excluded as pivotal positive studies. Here I meant it to be the firm's presentation of it being positive for trazodone.





*Dr. MURPHY: Sulla Tabella, che cosa intende per dosaggio medio più alto? Non capisco che cosa intende o come lo ha calcolato.*

*Dr. KESSLER: Nella maggior parte dei casi, eccetto lo studio di Feighner dove ho tratto una approssimazione da un grafico, si trattava del calcolo fatto dalla casa della dose media maggiore del farmaco impiegato per quel tipo di pazienti. Il più delle volte, la dose media massima era in terza o quarta settimana. La dose sarebbe stata gradualmente aumentata sino ad un certo punto; in genere il dosaggio massimo si rilevava in terza o quarta settimana. La casa ha calcolato queste dosi. È la dose media più alta.*

*Dr. MURPHY: È veramente la dose massima a paziente?*

*Dr. KESSLER: A paziente.*

*Dr. MURPHY: A settimana. Dose media per la settimana in cui la dose massima veniva somministrata. È giusto?*

*Dr. KESSLER: Giusto.*

*Dr. MURPHY: Non si riferisce all'intera durata dell'esperimento?*

*Dr. KESSLER: Mi dispiace, non capisco che cosa vuol dire.*

*Dr. MURPHY: Non è la valutazione generale sull'intero dosaggio somministrato per tutta la durata dell'esperimento?*

*Dr. KESSLER: No. È solo quella massima. È solo la media dei massimi dosaggi somministrati.*

## **Farmaci concomitanti**

*Dr. MURPHY: Ritornando alla critica sull'impiego concomitante del clordiazepoxido. Questo non è stato rilevato nella Sua revisione.*

*Dr. MURPHY: On that table, what did you mean by highest mean dosage? I was not sure what you were getting at or how that was calculated.*

*Dr. KESSLER: In most cases, except for the Feighner study where I approximated it from a graph, this was the firm's calculation of the highest average dose of the drug used for the population study. Most of the time, the highest mean dose was either at week three or week four. The dose would be gradually escalated. And at a certain point where the dosage was found to be highest, it was usually week three or four. The firm averaged those doses. It is the highest average dose.*

*Dr. MURPHY: It is really the peak dose per...*

*Dr. KESSLER: Per patient.*

*Dr. MURPHY: Per week, average dose for the week in which the highest dose was given. Is that correct?*

*Dr. KESSLER: That is correct.*

*Dr. MURPHY: It is nothing about the entire duration of the trial.*

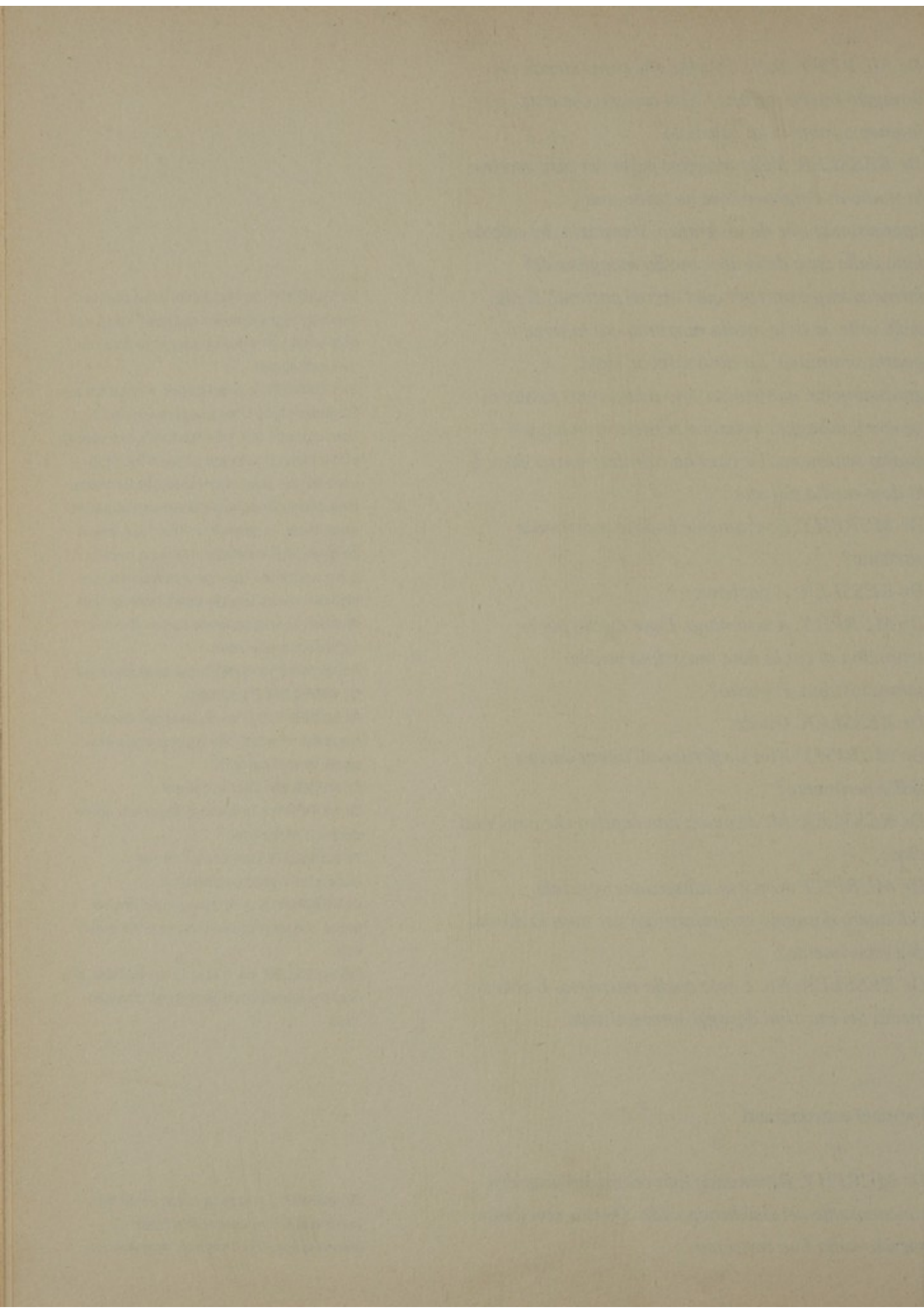
*Dr. KESSLER: I am sorry, I do not understand what you mean.*

*Dr. MURPHY: It is no sum statement for entire dosage received through the entire trial.*

*DR. KESSLER: no. It is only the highest. It is only the average of the highest dosages used.*

*Dr. MURPHY: Just to go back about the complaint of the concomitant use of chlordiazepoxide. That was noted in your*





*Certamente è un problema, visto che non fa parte del protocollo.*

*Dr. KESSLER: Senz'altro è un problema. Il motivo per cui non è menzionato nella mia revisione è perché non l'ho notato mentre scrivevo il mio lavoro. Quando le vengono sottoposti 150 volumi, non si possono sfogliare pagina per pagina. Cerco di individuare i dati e di controllarli quanto più posso. Questo è qualcosa che ho recentemente esaminato: i medicinali concomitanti, guardando gli studi positivi, osservando attentamente foglio per foglio, ho notato quanto ho detto.*

*Questo è il modo col quale mi è capitato di imbartermi nella questione.*

*Dr. MURPHY: Questo era solo all'inizio del trattamento? Non sono sicuro di aver capito bene quanto ha detto.*

*Dr. KESSLER: Bene, questo è stato somministrato all'inizio del trattamento e anche durante, secondo la cartella medica.*

*A volte è stato spiegato anche il motivo per cui è stato dato.*

*Un paio di volte è stato somministrato per l'agitazione. Potrebbe aver avuto un effetto nella condotta dello studio nel senso di mantenere in trattamento più a lungo i pazienti che erano agitati, proprio per il suo effetto anti-ansia. Non penso che abbia specificatamente agito quale anti-depressivo, ma può aver avuto un effetto sul trattamento.*

### **Problemi inerenti le analisi split plot**

*Dr. MCNAIR: Voglio esser sicuro sul significato del termine "analisi nel tempo". Si riferisce ai pazienti che hanno completato lo studio?*

review. It certainly is an issue since it was not part of the protocol.

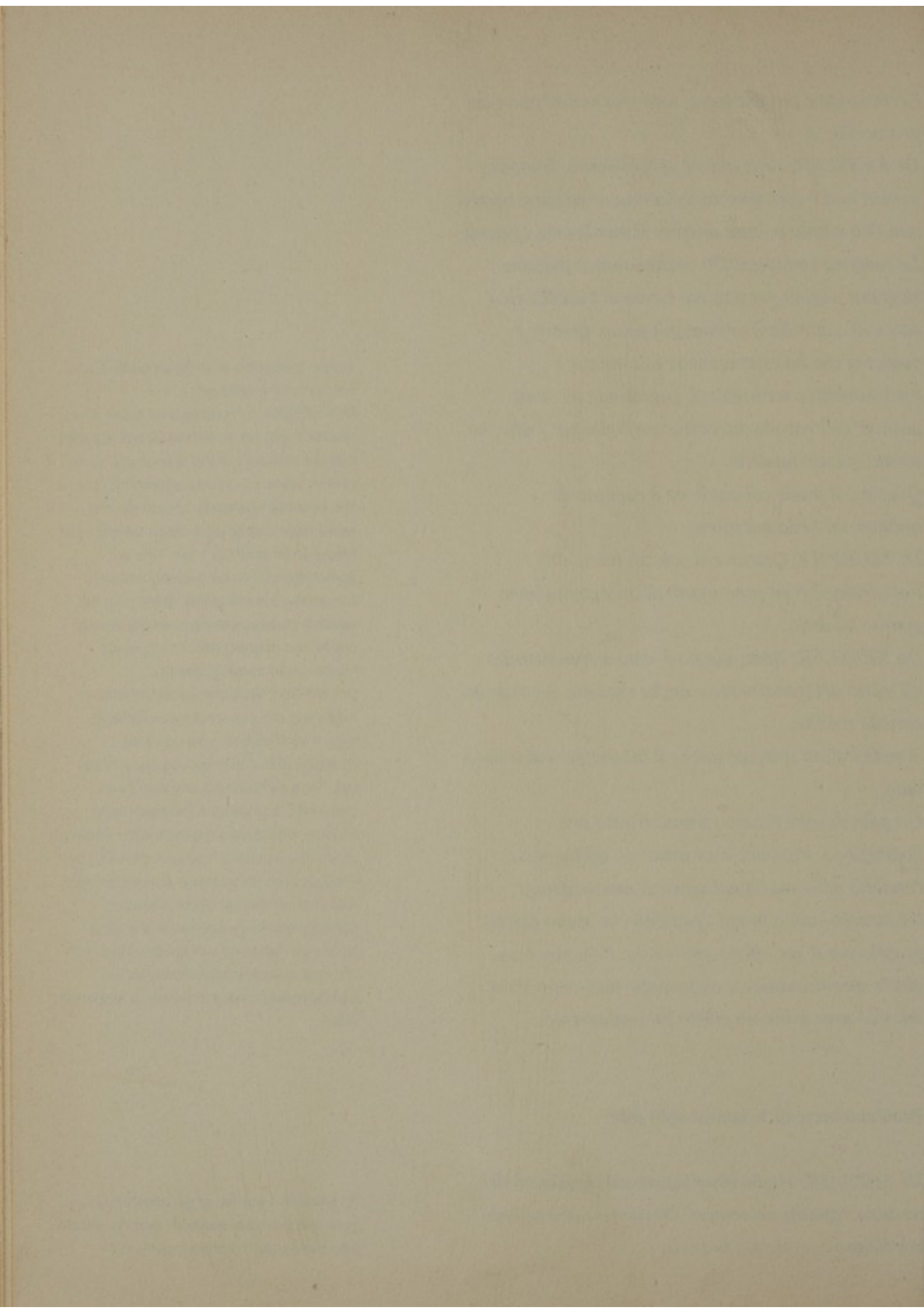
Dr. KESSLER: It certainly is an issue. The reason it was not in my review is because I had not noticed it at the time of writing my review. When you have a submission that is 150 volumes, you really cannot go over every page. I try to spot check the data and follow up as much as I can. This is something that I have recently reviewed, concomitant medications, going over the positive studies, looking carefully at each sheet, and noticing this. This is now I happened to come across this.

Dr. MURPHY: Was that again just at the beginning of treatment? I was not quite sure if I understood what you said.

Dr. KESSLER: Well, this was given at the beginning of treatment and also during treatment, according to the medication records. Sometimes the reason for it being given was denoted. A couple of times, I saw it being given for agitation. It may have had a specific treatment effect in keeping patients who were agitated in the study longer, by having its antianxiety effect. I do not think it worked specifically as an antidepressant, but it may have a treatment effect.

Dr. McNAIR: I wanted to get clear what the over time analysis means. Is that the people who completed the study over time?





*Dr. KESSLER: L'analisi nel tempo, mi è stato spiegato dal Dr. Senturia, responsabile delle statistiche, si riferisce all'analisi "split plot".*

*Dr. MANAIR: Farmaco a settimana?*

*Dr. KESSLER: Esatto. C'è una base di partenza di analisi da condurre ogni 7-14-21-28 giorni. Se il farmaco ha un effetto significativo nel tempo, significa che è significativamente migliore nel corso dell'intero periodo di tempo. Conformemente, è migliore "nel tempo". Se è soltanto migliore alla fine sull'analisi finale, significa che il suo effetto non è emerso statisticamente fino alla fine dello studio.*

*Dr. MCNAIR: Ci sono delle differenze nei risultati finali secondo questi due tipi di analisi? Cioè, per l'analisi nel tempo, questa si riferisce soltanto ai pazienti che hanno completato le quattro o sei settimane, a seconda dei casi?*

*Dr. KESSLER: No. Si riferisce ai dati finali. Per esempio, se una persona si è ritirata al 21° giorno, verranno indicati i suoi dati finali. Dall'inizio alla fine significa il valore iniziale e quello finale. Non significa necessariamente che, il paziente "x" è rimasto fino al 28° giorno. Nel tempo significa: prendere in considerazione ciascuna valutazione. Finale significa: c'è una differenza tra l'inizio e la fine dello studio, cioè tra i primi e gli ultimi valori.*

*Dr. MCNAIR: Va bene, ma nell'analisi nel tempo, per coloro che si ritirano dopo una settimana, i rispettivi valori vengono ripresentati al 14°, al 21° e al 28° giorno?*

*Dr. KESSLER: Per quanto abbia capito: no.*

*Dr. MCNAIR: Che cosa succede nell'analisi? Avete un numero ridotto di casi a visita?*

*Ms. GUNTHER: Sì, c'è un certo squilibrio nell'analisi.*

*Dr. OVERALL: Mi scusi, continuate a includere le persone che si sono ritirate, diciamo, dopo 14 giorni, nel progetto tipo split plot?*

*Dr. KESSLER: Over time analysis, as it has been explained to me by Dr. Senturia of statistics, means that it is split plot analysis.*

*Dr. MCNAIR: Drug by week?*

*Dr. KESSLER: Right. There is a baseline of 7-day, 14-day, 21-day, and 28-day analysis. Now, if a drug has significant effect over time, that means it is significantly better over this entire period of time. Consistently, it is better over time. If it is only better at endpoint on the endpoint analysis, that means that this effect did not show up until the end of the study.*

*Dr. MCNAIR: Is there any difference in the ends that are included in those two types of analysis? That is, for the over time analysis, does that include only people who completed the four or six weeks, as the case may be?*

*Dr. KESSLER: No. It includes endpoint data. For instance, if a person dropped out at day 21, it would include endpoint data. Baseline to endpoint means the baseline score and the last score. So it does not necessarily mean that that person stayed in for 28 days. Over time means taking into account each evaluation, was it significant. Endpoint means is there a difference between the beginning and the end of the study, the beginning score and the last one taken.*

*Dr. MCNAIR: Okay, but in the over time analysis for someone who drops out at seven days, does his score get reentered at 14 days, 21, and 28?*

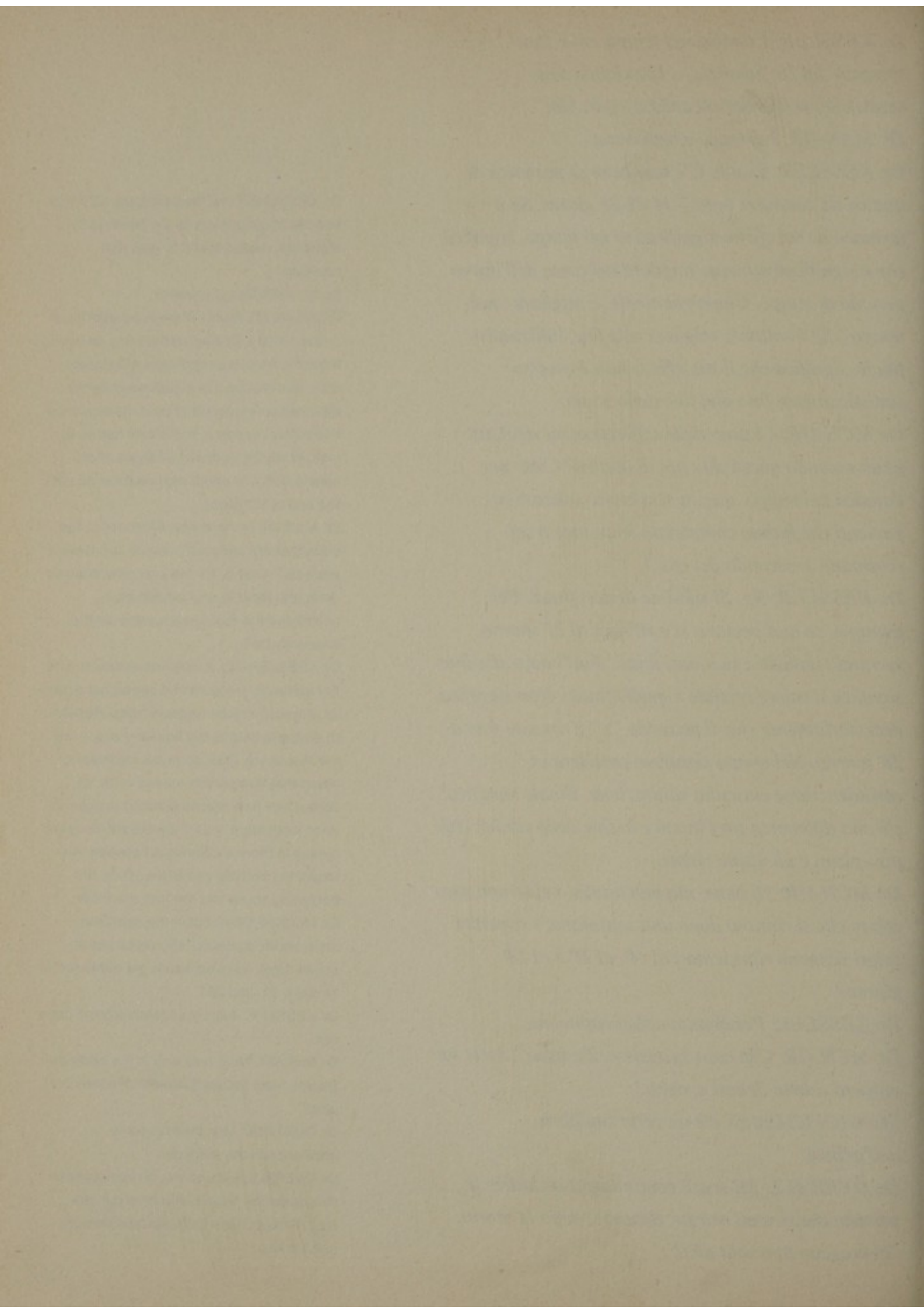
*Dr. KESSLER: It is my understanding it does not.*

*Dr. MCNAIR: What happens in the analysis? Do you have reduced number of cases per visit?*

*Dr. GUNTHER: Yes, there is some imbalance in the analysis.*

*Dr. OVERALL: Excuse me, do you continue to include the people who drop out after, say, 14 days in the split plot type design, just leaving...*





*Ms. GUNTHER: Sì, sono presenti, ma i loro dati per le visite successive sono simulati.*

*Dr. OVERALL: Quindi, effettivamente, hanno il valore medio per il tempo che sono stati presenti.*

*Ms. GUNTHER: Per il tempo che sono stati presenti. Esatto.*

*Dr. CAMP: Altre domande alla Dr. Kessler?*

*Dr. MCNAIR: Per andare un pò più indietro, il motivo della mia domanda era: nei tre studi considerati principali, le analisi nel tempo e finali sono abbastanza coerenti o vi sono delle incoerenze tra di esse?*

*Dr. KESSLER: È una domanda importante. Su uno dei valori che io considero il più importante, l'HAM-D, l'unico studio in cui si rileva una concordante significatività nel tempo tra il farmaco di prova e quello standard e il placebo è stato quello di Fabre. Negli altri due, il 50% di riduzione riscontrato nell'analisi finale, è significativo, ma significativo a livello "finale" e non "nel tempo". L'unico significativo nel tempo è stato quello di Fabre. Cioè, non si può dire quale è la differenza nell'HAM-D totale fino alla quarta settimana, nel caso dello studio di Feighner, o alla sesta settimana, nel caso di Rickels.*

*Dr. OVERALL: Ho una domanda sull'analisi nel tempo.*

*È un effetto tra gruppi verificatosi nel tempo? O parliamo di differenza di tendenze nel tempo?*

*Dr. CAMP: Volevo fare una domanda. Come ultima asserzione Lei ha detto che non poteva sapere i risultati finali prima di quattro settimane in un caso o sei settimane nell'altro. Ma il risultato finale veniva rilevato quando il paziente terminava il trattamento. È giusto?*

*Dr. KESSLER: Esatto, il risultato finale viene rilevato quando il paziente termina. Ma le analisi vengono*

*Dr. GUNTHER: Yes, they are in there, but their data for the subsequent visits are affected.*

*Dr. OVERALL: So effectively, they get the mean score for the time they were present.*

*Dr. GUNTHER: Time they were in there, right.*

*Dr. CAMP: Other questions for Dr. Kessler?*

*Dr. MCNAIR: To follow up a little bit, the reason I asked that, what I was leading up to, was it your impression in the three studies that you consider pivotal that the endpoint and over time analyses are fairly consistent? Or are there marked inconsistencies between them?*

*Dr. KESSLER: That is an important question. On one of the scales that I consider most important, the HAM-D scale, the only study where there was a consistent over time significance between the test drug and the standard and placebo was in that of Fabre. In the other two, the 50 percent reduction, which is an endpoint analysis, was significant. And it was significant at endpoint, but not over time. The only one that was significant over time was that of Fabre. That means you cannot tell the difference in the total HAM-D until either four weeks, in the case of the Feighner study, or six weeks, in the case of Rickels.*

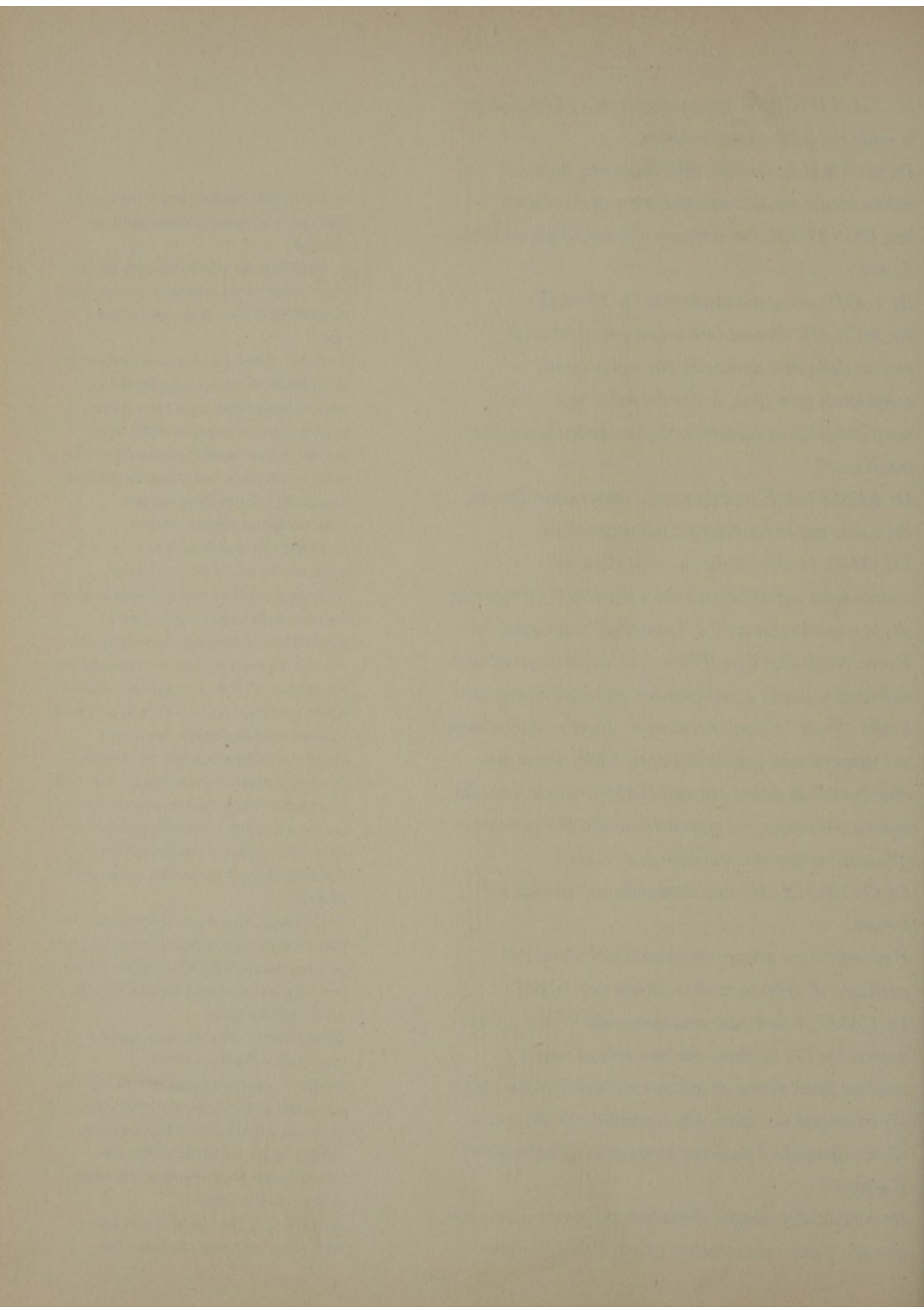
*Dr. OVERALL: I have a question about the over time analysis. Is that a between group, between subjects effect averaged across time? Or are we talking about a difference in trends over time?*

*Dr. GUNTHER: We are talking about a difference in trends over time.*

*Dr. CAMP: I wanted to ask something. Your last statement was you said that you would not know until the end of four weeks in another about the endpoint. But the endpoint was done whenever the patient stopped. Is that correct?*

*Dr. KESSLER: The endpoint was done, right, when the patient stopped. But*





*effettuate in altri momenti, per esempio (nel caso dello studio di Rickels), si contemplano sei settimane, ma l'analisi viene condotta dopo quattro, per vedere se c'è una differenza tra i pazienti.*

*Dr. CAMP: Sì, ma mi riferisco specificatamente ai risultati finali. L'analisi finale si riferisce al momento in cui il paziente si ritira. In una di queste tabelle in cui quattro pazienti si sono ritirati perché erano già migliorati, gli stessi sarebbero stati inclusi nell'analisi finale?*

*Anche se si sono ritirati prima?*

*Dr. KESSLER: L'analisi può essere riferita a loro. Penso che sia giusto.*

*Dr. ORLANDO: Sì, l'analisi finale include la prima e l'ultima osservazione per ciascun paziente.*

*Dr. MURPHY: Senza una richiesta minima di almeno due o tre settimane di trattamento?*

*Ms. GUNTHER: Dovevamo avere sette giorni e dovevamo avere i dati basali e i dati dopo sette giorni.*

*Dr. KESSLER: Mi sembra di capire che chiunque sia stato incluso nell'analisi sull'efficacia, a prescindere dal numero delle valutazioni avute, veniva incluso nella analisi finale. È giusto?*

*Dr. NEWTON: Sarebbe nel tempo. Comunque coloro che si ritirano per varie ragioni non sono presenti nelle varie settimane. Quindi se sono venuti a mancare per mancanza di efficacia, questi pazienti non sono stati inclusi.*

*Ms. GUNTHER: Inoltre, siccome parliamo di favorire Feighner riguardo all'analisi nel tempo, il Dr. Senturia ha sottolineato che sono di più i pazienti di Fabre che sono arrivati al termine. Ritiene quindi che per l'analisi nel tempo, i 28 giorni siano validi. E sembra ci sia accordo tra il risultato nel tempo e quello finale. Nello studio del Dr. Feighner, egli ha detto che sarebbe meglio rilevare i dati a 21 giorni piuttosto che a 28. Abbiamo preso la cosa in*

analyses done at other points – Say, if you had a six week analysis in the case of Rickels' study, and they did an analysis at four weeks to see if there was a difference in patients –

Dr. CAMP: Yes, but I am just talking about the endpoint. The endpoint analysis included whatever point the patient ended. One of those tables where four patients dropped out because they were already improved, they would have been included in an endpoint analysis? But it would have been early.

Dr. KESSLER: You might refer that to them. I think that is true.

Dr. ORLANDO: Yes, endpoint analysis includes the first observation for a patient and the last observation for each patient.

Dr. MURPHY: With no minimum requirements of at least two or three weeks of treatment?

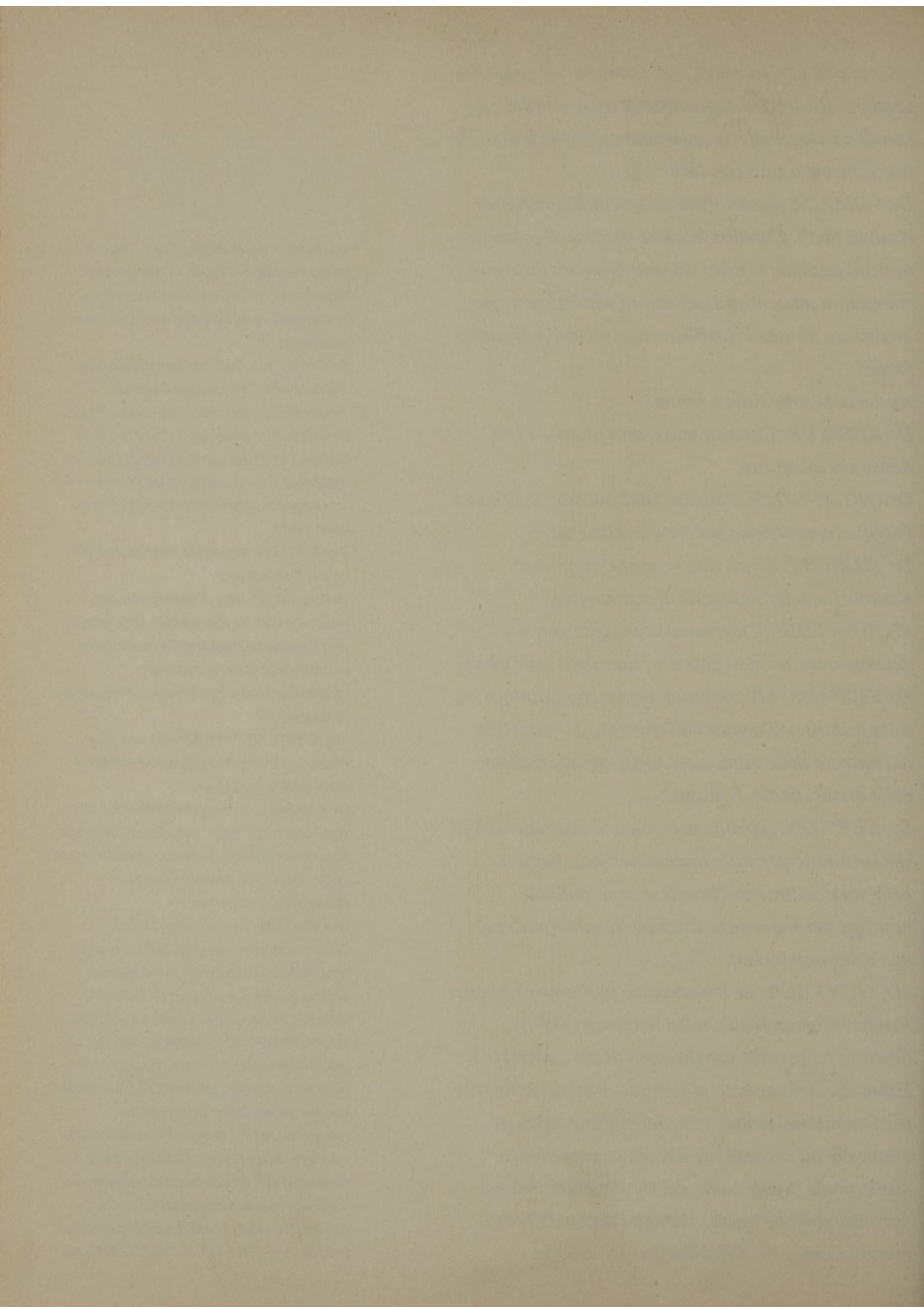
Ms. GUNTHER: They had to have seven days, and they had to have the baseline after seven days given.

Dr. KESSLER: It is my understanding that everyone included in the efficacy analysis, regardless of the number of evaluation they had, were included in this endpoint analysis. Is that correct?

Dr. NEWTON: It would be over time. However, those who drop out for various reasons are not in there at the various weeks. So if they dropped for lack of efficacy, those patients were not included.

Ms. GUNTHER: Also, since we are talking about favoring Feighner in regard to the over time analysis, Dr. Senturia has pointed out that more of Fabre's patients completed. And therefore he feels like the over time analysis for 28 days is valid. And there seems to be concordance between the over time and the endpoint. In Dr. Feighner's study, he said it would be better to look at 21 days rather than 28. We took a





*considerazione. Ora sembra esserci più accordo tra il punto finale e la riduzione nel tempo a 21 giorni.*

*Probabilmente quindi, lo squilibrio nei dati di interruzione del trattamento continua ad avere poco effetto sull'analisi nel tempo.*

*Dr. KANE: Tornando per un attimo al problema del dosaggio, le cifre fornite nella tabella si riferiscono per la maggior parte a 28 giorni, se ho ben capito.*

*Dr. KESSLER: Adesso, parlate del dosaggio medio più alto impiegato?*

*Dr. KANE: Sì, la dose media massima.*

*Dr. KESSLER: Non glielo posso dire precisamente. Non è la stessa per ogni studio. Ma siccome il dosaggio dei farmaci continua ad aumentare col tempo in ogni studio fino alla terza o quarta settimana.....*

*Dr. KANE: Sì. Nella presentazione dettagliata, penso, molte cifre rappresentano i 28 giorni. Quello che mi chiedo è se c'è qualche dato sulla dose massima media tra quelli che non hanno completato l'esperimento.*

*Dr. KESSLER: Su questo punto non mi è stato sottoposto alcun dato. Non ho visto un'analisi di questo.*

*Dr. KANE: Penso che sia una questione di dose adeguata che è stata raggiunta in alcuni degli studi. Sarei particolarmente interessato a quella che veniva somministrata a coloro che non hanno completato il trattamento.*

look at that. Now there seems to be more concordance between the endpoint and the reduction over time for the 21 days. So again maybe the imbalance in the data of drop outs continue to take a little effect away from the over time analysis.

Dr. KANE: Just getting back to the dosage question for a minute. The figures that you provided in your table are mostly the 28-day figures, as I understand it.

Dr. KESSLER: Now, you are talking about the highest mean dosage used?

Dr. KANE: Yes, the highest mean dose.

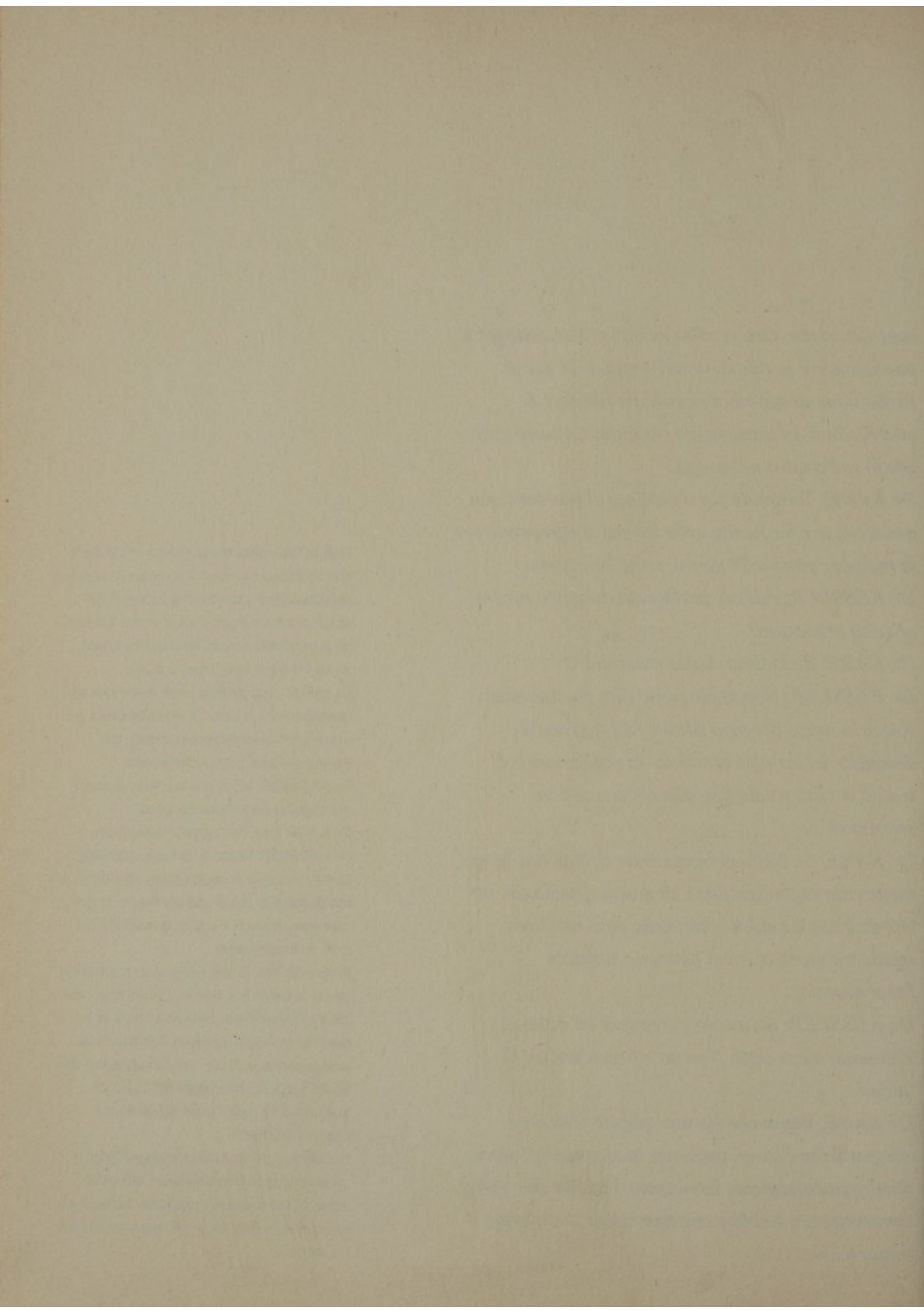
Dr. KESSLER: I cannot tell you precisely. It is not the same for each study. But because the dosage of the drugs continues to go up with time in each study to tentatively the third or fourth week...

Dr. KANE: Yes. In the detailed presentation, I think, a lot of the figures do represent the 28-day point. What I would wonder is if there is any data on mean highest dose among those who did not complete the trial.

Dr. KESSLER: I have not had any data submitted on that. I have not seen an analysis of that.

Dr. KANE: I think there is a question of adequate dose that has been raised in some of the studies. I would be particularly interested in that among those who did not complete.





*Dr. KESSLER: Sì, sono d'accordo. Ed è il motivo per cui l'ho presentata, in modo che possiate farvi un'idea del tipo di dosaggio che è stato impiegato e delle disparità verificatesi. Potete vedere quali erano positivi e quali dosi hanno impiegato, rispetto ad alcuni degli studi negativi.*

*Penso che in alcuni studi, come in quello che ho menzionato di Goldberg e Finnerty o altri, come in quello di Mendel, sia stato impiegato un dosaggio molto basso. Forse avrebbero potuto essere positivi se le dosi fossero state più elevate.*

*È difficile dirlo. Le loro dosi sono comunque inferiori rispetto a quelle degli studi positivi.*

*Dr. CAMP: Penso che adesso passeremo al Dr. Murphy ed al suo studio.*

---

*Dr. KESSLER: Yes, I agree. And that is the reason that I displayed this, so you could see, to give you an idea, of the types of dosages that were used, and some of the disparities there. You can see which were positive and what doses they used, compared to some of the negative studies. I think that some of the studies, like the one that I mentioned of Goldberg and Finnerty or maybe some of the others, like Mendel's, also used a very low dosage. Maybe they would have been positive if higher doses were used. It is hard for me to determine. But their doses certainly are much lower than those of the positive studies.*

*Dr. CAMP: I think we will move on now to Dr. Murphy, to his review.*

---

## **Relazione del Dr. Murphy**

*Dr. MURPHY: Sì, voglio rilevare alcuni punti. Confermo molto di quanto ha detto la Dr. Kessler. Come prima cosa, vorrei tornare su alcuni degli stessi punti. Ritengo che tre dei problemi principali, oltre a quello basilare dell'efficacia, che emergono dallo studio policentrico e dai cinque studi considerati cardinali, sono quelli riguardanti la caratteristica della componente antiansia del farmaco, la apprezzabilità dei suoi effetti entro i sette giorni, e infine quello riguardante la minore incidenza di effetti collaterali anticolinergici. Ho osservato in un certo dettaglio ciascuno di questi sotto-problemi, oltre a quello basilare dell'efficacia.*

*Dr. MURPHY: Yes, I want to pick up on a few points. I will let a lot of what Dr. Kessler said stand. First, I would like to go back over some of the same points. I think one of the main questions, or some of the additional questions in addition to the basic efficacy question, from the pooled studies and the five studies that have been picked out as most likely to be pivotal, include some of the additional issues in the claims for the drug, namely, that it is also effective in patients with anxiety, that it does have an anti-anxiety component to it, that it is effective as early as seven days, and that in fact it might have fewer anticholinergic side effects. I looked in some detail at each of those subquestions, in addition to the basic efficacy issue.*



## **Efficacia in confronto ai triciclici e al placebo**

*In primo luogo, parlando del problema dell'efficacia, penso che vi siano molti problemi, come ho già esposto, sullo studio policentrico.*

*I problemi di diagnosi, stimo che siano colossali. Un problema generale sul quale dovremo ritornare riguarda le osservazioni nel sommario e cioè che il farmaco è efficace nei pazienti nevrotici "endogeni". Se questi sono considerati realmente sottogruppi separati di pazienti depressi, penso che vi siano difficoltà ad evidenziare questo. Se semplicemente, almeno per il momento, consideriamo l'evidenza in questi termini: se è efficace negli individui depressi, sia pazienti ospedalizzati che esterni, compresi quelli nei quali l'ansia è una componente della sintomatologia, potremmo affrontare questa domanda prima, e poi controllare se i dati hanno sufficiente forza dimostrativa per i pazienti nevrotici ed endogeni quali sotto-gruppi distinti.*

*Facendo una panoramica degli studi, per prendere un punto di vista un pò diverso, sono andato a ritroso ed ho osservato ciascuno studio, guardando soprattutto i dati quali venivano presentati. Non ho avuto molta opportunità di studiare i dati basali, ma ho guardato i sommari. Si può dire che vi sono cinque studi, tra i quindici controllati con placebo, nei quali il trazodone sembra dimostrare, stando semplicemente ai numeri, maggiore efficacia del placebo. Non vi sono studi in cui il placebo è più efficace del trazodone.*

*Negli altri dieci, i due gruppi di trattamento erano essenzialmente equivalenti.*

*Paragonandolo direttamente con il triciclico, sia l'imipramina che l'amitriptilina, e semplicemente*

In terms of the efficacy issue first, I think there are a lot of problems, as we have already been talking about, with the pooled study. The questions about diagnosis, I think, are paramount. I think an issue over all that we will have to come back to talking about is a consideration of the statements in essentially the summary that this drug is effective in "endogenous" neurotic patients. If those are really considered separate subgroups of depressed patients, I think there are difficulties with the evidence for that. I think that if we simply, for the moment at least, consider the evidence in terms of whether it is effective in depressed individuals, both inpatients and outpatients, including those with anxiety as a component of their symptoms, we could maybe address that question first, and then maybe come back to whether data is strong enough for endogenous and neurotic patients as discrete subgroups. In terms of just looking at the studies, to just recap from a slightly different viewpoint, I went back and looked at each of the studies, looked at basically the data as presented. I did not have as much opportunity to go through the basic data entered, but looked more at some of the summaries. One can say that there are five studies among the fifteen comparisons with placebo where trazodone does seem to have, just on the face acceptance of the numbers, evidence that it is more effective than placebo. There are no studies where placebo is more effective than trazodone. In the other ten, the two treatment groups were essentially equivalent. Looking at it in comparison directly with the tricyclic, either imipramine or amitriptyline,



*accettando il modo come sono presentati i dati, sembra che vi siano da due a quattro studi, a seconda del criterio adottato, di Feighner, Small, Rickels e Goldberg...*

*Feighner e Small tendono ad essere i più dimostrativi del gruppo in cui il trazodone sembra avere realmente un certo vantaggio sui triciclici. Lo studio di Rickels era solo su parametri di auto-stima.*

*Per lo studio di Goldberg, v'era in realtà solo una tendenza su alcuni tests. C'erano uno o due studi in cui il triciclico era superiore al trazodone, ed il resto in cui i due gruppi di farmaci, il triciclico ed il trazodone, erano essenzialmente equivalenti.*

*Quindi riguardo il problema di base concernente la necessità di condurre un'intera serie di studi sino ad arrivare ad uno o due studi in cui si verifici una certa differenza a favore del farmaco, posso dire che in realtà esiste un certo numero di studi in cui il farmaco stesso appare più efficace del placebo, e persino, e la cosa mi sorprende abbastanza, più efficace del triciclico, anche se vi sono altri problemi che dobbiamo prendere in considerazione nel soppesare l'aspetto dei dati.*

### **Componente ansiolitica e possibilità di rilievo dell'azione entro i 7 giorni**

*Per quanto riguarda i sotto-problemi, ho esaminato i diversi studi, le diverse valutazioni quantitative, in cui un effetto ansiolitico si dice che sia stato dimostrato.*

*In realtà, sembra esserci un buon supporto a tale asserzione, sia riguardo a sotto-fattori della scala di depressione di Hamilton sia delle scale più selettive includendo il POMS e la scala di ansietà di Hamilton.*

and simply accepting the way the data was presented, it does seem that there are two to four studies, depending on what you use as criteria, Feighner, Small, Rickels, and Goldberg. Feighner and Small tend to be the stronger of the group in which trazodone actually seemed to have some advantage over tricyclics. The Rickels study was only on self-ratings. The Goldberg study, there was just really a tendency on a few tests. There were one or two studies in which the tricyclic was superior to trazodone, and the rest in which the two drug groups, tricyclic drug groups and trazodone, were essentially equivalent. So just in terms of the basic question of sort of doing a whole series of studies and coming up with one or two studies where there is some difference favoring the drug, there does in fact seem to be a number of studies where the drug seems to be more effective than placebo, and even, somewhat surprising to me, more effective than the tricyclic, although there were other issues we have to consider in just weighing that face data.

In terms of the subissues, I went through the different studies, the different rating scales, in which an antianxiety effect was said to have been demonstrated. In fact, there does seem to be a fair amount of support for that claim, either as subfactor parts of the Hamilton depression scale or more discrete scales, including POMS and Hamilton anxiety scale. There are enough



*Esistono inoltre sufficienti studi, nei quali, se non altro, esiste una forte evidenza a dare credibilità a questo assunto, ad eccezione della forma in cui i dati sono stati presentati.*

*Ho affrontato poi la questione dell'insorgenza dell'effetto entro i sette giorni, poichè era già stata suggerita anche per i triciclici, senza peraltro essere ancora ben dimostrata.*

*Analizzando i diversi items che dovrebbero essere influenzati, quello riguardante l'umore depresso era in realtà modificato negli studi di Fabre e Feighner, l'insonnia negli studi di Fabre, Small, e Feighner, l'ansia somatizzata negli studi di Fabre, Small e Feighner, e tutti nello studio di Rickels.*

*È apparsa quindi una buona somma di dati in supporto alla dimostrazione di un cambiamento entro i sette giorni (di trattamento).*

*Penso che vi siano ancora problemi circa il modo di fare il pool dei dati nello studio policentrico.*

*Il problema principale certamente a questo riguardo è la basilare asserzione circa l'efficacia nei pazienti depressi endogeni ed il fatto che due dei maggiori studi nei pazienti depressi endogeni sono stati omessi dallo studio policentrico perché erano condotti su pazienti esterni e non interni. E la questione di come bilanciare questo problema merita di essere presa ulteriormente in considerazione, penso.*

### **Interrelazione efficacia - dosaggio - effetti collaterali**

*L'altro problema sollevato è la differenza negli effetti collaterali anticolinergici. Studiando nuovamente il problema, ho raggiunto la convinzione che ci sia un ottimo sostegno obiettivo, sia dagli studi singoli che dai dati dello studio policentrico.*

studies, at least, where it does seem that again, except in the face way in which the data was presented, there is evidence to support that claim.

I did the same thing with the seven-day question, because that really has also been suggested for the tricyclics, but really has not been too well demonstrated and was not really considered at the time of onset of action of the tricyclics. In looking through the different items that were suggested to have changed, such things as depressed mood had in fact changed in the Fabre and Feighner studies, insomnia in the Fabre, Small, and Feighner studies, somatic anxiety in the Fabre, Small, and Feighner studies, and global changes in the Rickels study. So again there did seem to be a fair amount of support for the seven-day change.

I think there are issues in considering the data from the pooled study here again. The biggest issue certainly in regard to the pooled study is the basic statement about efficacy in endogenous depressed patients and the fact that two of the major studies in endogenous depressed patients were omitted from the pooled study because they were outpatient not inpatient studies. And the question of how to balance that question needs to be considered further, I think.

The other issue raised is the anticholinergic side effect difference. Again, in going back through that issue, I thought there was pretty good substantiation of that, both across individual studies and the pooled study data.



*La questione del dosaggio da me sollevata prima è pertinente, come ha detto la Dr. Kessler, ad un paio di studi in cui dosi basse sembrano essere efficaci. Sono molto curioso al riguardo. Un altro punto che non è stato ancora sollevato consiste nel fatto che due degli studi endogeni negativi, come quello di Shopsin e quello di Gershon, presentavano in realtà i dosaggi maggiori nella tabella. Ecco una delle ragioni per cui ho posto l'interrogativo sul fenomeno della "finestra terapeutica", pensando che realmente potrebbe esistere la necessità di diversi dosaggi in alcune diverse popolazioni, qualunque sia la selezione idiosincrasica dei soggetti nelle diverse popolazioni. In un certo senso, ero un pò meno preoccupato dello studio di Goldberg, anche con quella dose così bassa, pensando che effettivamente ci può essere una vasta gamma di fabbisogno di dosi. Infatti, pensando all'opposto, l'unico studio che si avvicina ai due negativi di Shopsin e Gershon che hanno impiegato 500 e 600 mg, è quello di Small.*

*Era quello in cui ci sono stati molti ritiri, come mi sembra di ricordare, anche se non tutti nei soggetti trattati con trazodone.*

*In altri soggetti si andava molto al di là del limite. Ciò può rispecchiare non soltanto quel problema.*

*Comporta, almeno per me, un qualche interrogativo circa il dosaggio da consigliare, che nella documentazione allegata viene suggerito fino a 600 milligrammi; ma esiste il problema sul modo di giustificarlo.*

*Sono interessato, ripeto, alla questione del trattamento concomitante nello studio di Feighner sollevato oggi, perché questo, per me, era uno degli studi pilota. E*

The question of dosage that I was asking you about earlier is pertinent, as Dr. Kessler brought out, to a couple of the studies where low doses seem to be effective. I am very curious about it. One other point that has not been brought yet is that in fact a couple of the negative endogenous studies, like the Shopsin study, the Gershon study, had in fact the highest dosages in the table. That is one of the reasons why I asked you about the therapeutic window phenomenon, thinking in fact that there might be different dose needs in some different populations, whatever goes into the idiosyncratic selection of subjects in different populations.

In a sense, I was somewhat less concerned about the Goldberg study, even with that very low dose, thinking that in fact there may be some wide range of dose requirement. In fact, the more I think about the opposite end of it, the only study that comes close to the two negative studies that used 500 and 600 milligrams, the Shopsin and Gershon studies, is the Small study. That was the one where there was a large number of drop outs, although, as I seem to recall, it was not all in the trazodone subjects. It was in other subjects very much across the board. It may not just reflect that question. It was raising, at least for me, some question about the dosage suggestions, which in the package insert are suggested to go up as high as 600 milligrams. There is some question about that being justified.

I am concerned, just to reiterate, about the question of joint treatment in the Feighner study raised today, because that, to my mind, was one of the pivotal studies. And that does raise some questions with that



*questo solleva dei problemi talchè mi sembra di tornare indietro e di considerare che vi sia una certa minore persuasività in alcuni dati.*

*Sono interessato abbastanza allo studio policentrico che veramente non penso, sulla base dei dati presentati finora, che possa essere visto come uno studio pilota. Concordo in generale che gli studi più dimostrativi sono quelli di Fabre, Rickels e Feighner e che inoltre vi sono dei dati in quelli di Small e Goldberg che danno un supporto veramente grande alla dimostrazione di efficacia, come pure negli studi sussidiari, quello di Hin e i due che continuano a lungo termine.*

*Suggerirei per il momento che vi sono dati sufficienti e corretti a supporto dell'efficacia. Sono stati peraltro sollevati alcuni problemi nuovi ed altri che penso meritino di essere presi ulteriormente in considerazione. Dobbiamo ancora discuterli.*

---

study. It seemed to me that we are then back to considering some somewhat less persuasive data.

I am concerned enough about the pooled study that I really do not think on the basis of the data presented thus far that it can be seen as a pivotal study. I agree in general that the strongest studies are the Fabre, Rickels, and Feighner studies, that there is data in Small and Goldberg's studies, in addition, that very much support the question of efficacy, and also in the subsidiary studies, the Hin study and the two continuing long-term studies.

I would just suggest for the moment that there is a fair amount of data in support of efficacy. There were some new questions raised and other questions that I think need further consideration. We need some further discussion of that.

---

## Discussione

*Dr. CAMP: Osservazioni o domande al Dr. Murphy?*

*Dr. Kessler: Ho semplicemente un'osservazione che vorrei fare circa l'insorgenza precoce dell'azione.*

*Riguardando i dati, ho trovato, in rapporti sparsi, items o fattori sparsi che erano migliori in settima giornata. La cosa di cui non sono sicura, in base a quanto detto dalla casa, è se questi sono migliori **entro** il settimo giorno o **al** settimo giorno. Per esempio, non indicano che queste stesse voci continuano ad essere migliori nel gruppo del trazodone il giorno 14 e 21. Non sono sicura del significato clinico del fatto di trovare in 15 studi voci sparse che sono migliori al*

Dr. CAMP: Comments or questions for Dr. Murphy?

Dr. KESSLER: I have just one comment that I would like to make about the early onset of action. In reviewing this data, I did find in scattered reports scattered items or factors that were better by day seven. The thing I am not sure of that the drug company is presenting is whether they are better by day seven or just better at day seven. For instance, they did not show that these same items continue to be better in the trazodone group on day 14 and 21. I am not sure what the clinical significance is if you do 15 studies and you find scattered items



*giorno sette. Mi spiego, che cosa si può dire al riguardo, se (ad esempio) registriamo un determinato item come migliore entro il giorno sette, e se questo tende a peggiorare per due settimane? Non sono sicura di come posso valutare questo dato clinicamente e se posso giustificare una pretesa di inizio di azione su tale base. Ho avuto qualche (perplexità). L'ho sollevata perché Lei lo ha menzionato.*

*Dr. MURPHY: Non ho verificato se gli stessi items hanno mantenuto lo stesso valore. Sta dicendo che vi sono stati degli items che dopo sono tornati indietro?*

#### **Dr. Kessler - rilievo obiettivo della precocità dell'azione**

*Dr. KESSLER: Beh, suppongo di sì, perché il modo in cui i dati vengono presentati è positivo al giorno sette, ma non sono indicati nell'analisi del 14 e 21. Vi sono items che cambiano al giorno 7, ma non necessariamente nello stesso tempo o nell'analisi Split-plot nei vari tempi di controllo.*

*Dr. MCNAIR: Tutti i risultati significativi del giorno sette sono basati sul livello degli items? O stava dicendo questo in più?*

*Dr. KESSLER: No, su alcuni.....*

*Dr. MCNAIR: Mi spiego, vi erano i valori di scala totali?*

*Dr. KESSLER: Alcune asserzioni al giorno sette sono state fatte..... Bene, è stato fatto su fattori che sono stati trovati essere significativi, fattori che erano costituiti da molti items che erano stati messi assieme, che hanno trovato raggruppati e che erano significativi. E c'era anche qualche analisi di items.*

*Non ho potuto trovare alcuna tendenza di certi items o certi fattori che erano significativi entro il giorno 7 che*

that are better at day seven. I mean, what can you say about that? You will have this better by day seven, but then it is going to get worse for two weeks. I am not sure how I can evaluate that clinically and whether I can justify a claim of early onset of action on that basis. Did you have any – I brought that up because you had mentioned that.

Dr. MURPHY: I did not look at the same items for whether they did remain changed. Are you saying there were items that did revert after?

Dr. KESSLER: Well, I assume they did, because the way the data is presented is positive at day seven, but it does not show the 14 and the 21 day analysis. There are items that change at day seven, but not necessarily at time or on the split plot or over time analysis.

Dr. McNAIR: Are all the day seven significant findings based on the item level? Or were you saying that in addition?

Dr. KESSLER: No, on some – –

Dr. McNAIR: I mean, were there total scale scores?

Dr. KESSLER: Some day seven claims were done – Well, it was done on factors that were found to be significant, factors being several items that were pooled together, that they found clustered together, that were significant. And there was also some item analysis. I could not find any trend of certain items or certain factors that were significant by day seven that were



*si siano mantenuti per l'intero studio, a supporto di tale asserzione.*

*Penso che sia già qualcosa ottenere modificazioni positive entro il giorno 7, ma se tali modificazioni non si prolungano, non sono ancora sicura del significato clinico di questo dato.*

*Dr. MCNAIR: No, capisco questo. La mia domanda principale era: i Suoi commenti si riferiscono ai valori dei singoli fattori ed anche ai punteggi totali?*

*Dr. KESSLER: Adesso, dico che si riferivano principalmente ai valori di fattore, ed in alcuni casi ai valori di item.*

*Dr. MURPHY: Nello studio di Rickels, i cambiamenti globali erano presenti anche al giorno 7. Riguardo al cambiamento, il fatto che mi ha colpito è che tali cambiamenti si verificano negli studi che nel proseguo del trattamento giungevano ad avere le differenze maggiori in termini di efficacia finale. Era negli studi di Fabre, Feighner, Small e Rickels che vi verificavano tali cambiamenti. Penso che fossi impressionato anche perché l'idea di una qualche modificazione sintomatica, come con i triciclici e gli stimolanti anti-depressivi, di un cambiamento tipo anti-insonnia, può in realtà essere terapeuticamente significativo, anche se non è rigorosamente un effetto anti-depressivo, perché aiuta poi il paziente a vedere che qualcosa di diverso sta accadendo.....*

*Dr. KESSLER: Questo è vero, ma ci si dovrebbe aspettare una differenza prolungata. Non ci si può aspettare che una persona abbia in prima settimana effetti sul sonno, ed in seconda settimana non li abbia più. Mi sembra che, a meno che non venga convinta diversamente, che se avete uno studio significativo ed è significativo alla fine, verosimilmente alcuni fattori presentano prima una tendenza verso la significatività. Se fate un'analisi statistica su tutti i*

sustained throughout the entire study, to support that claim. I guess it is something if you have some changes by day seven, but if it is not a sustained change, I am not sure what it would mean clinically.

Dr. McNAIR: No, I understand that. My main question was were your comments applying to the factor scores and total scores, too?

Dr. KESSLER: Right now, I am saying that it applied mainly to the factor scores, and in some cases, to item scores.

Dr. MURPHY: In the Rickels study, global changes were also present at day seven. In regard to the change, the reason why I was kind of impressed with it is that these changes were in the studies that did go on to have the biggest differences in terms of endpoint efficacy. It was the Fabre, Feighner, Small, and Rickels studies that did have such changes. I think I was also impressed because the idea again of some sort of symptomatic change, like with the tricyclics and the anti raw sedative, anti-insomnia type change, can in fact be therapeutically meaningful, even though it is not strictly an antidepressant effect, because it then sort of helps the patient see that something different is happening.

Dr. KESSLER: That is true, but you would expect that to be a sustained difference. You would not expect a person to have first effects on sleep and at week two, not have. It seems to me that, unless I am convinced otherwise, if you have a significant study and it is significant at endpoint, probably



*diversi fattori, qualcosa comincia a diventare significativo prima. Ora, se o no questo si riferisce ad un inizio di azione, specialmente se le modificazioni di questi fattori o items particolari non vengono mantenuti, non vedo quanta importanza pratica abbia. Potreste dire ad un medico: bene, nell'ambito di un disturbo cognitivo il trattamento sarà efficace sul tale e tal'altro fattore nella prima settimana, poi però verrà meno.*

*E quando sarà arrivato alla quarta settimana, avrete una azione terapeutica completa. Non so come voi potete utilizzare questo clinicamente.*

*Dr. CAMP: Vorrei non confondermi su quanto sta dicendo, che è stata una regressione reale?*

*Dr. KESSLER: No, no, non sto dicendo che c'è stata una regressione reale.*

*Dr. CAMP: O soltanto che era statisticamente non diversa?*

*Dr. KESSLER: Non sto dicendo che è una regressione.*

*Sto semplicemente dicendo che non è stata trovata una significatività.*

*Dr. CAMP: Tra il farmaco e il placebo.*

*Dr. KESSLER: Non è necessariamente una differenza significativa prolungata.*

*Dr. CAMP: Quindi che il gruppo del placebo, per esempio, avrebbe potuto andare meglio, e questo ha chiuso il divario.*

*Dr. KESSLER: Questa è una spiegazione possibile.*

### **Dr. Newton - Possibile spiegazione di apparenti discrepanze. Rilevanza clinica e significatività statistica**

*Dr. NEWTON: Anche se si prosegue nel tempo, si elimineranno, fra tutti i pazienti, quelli non-responsivi; e (badate) particolarmente nel gruppo*

some factors are going to be significant early. If you do a statistical analysis on all the different factors, something is going to be significant early. Now, whether or not that points to an early onset of action, especially if those particular factors or items are not sustained, then I do not know how much of practical importance that is. Would you tell a practitioner, well, you are going to have cognitive disturbance as being effective on factor so and so at week one, but then it is going to fall off. By the time you come to four weeks, you will have a full therapeutic action. I do not know how you could use that clinically.

*Dr. CAMP: Could I just get unconfused about what you are saying, that it was an actual regression?*

*Dr. KESSLER: No, no, I am not saying that there was an actual regression.*

*Dr. CAMP: Or that it was just not statistically different?*

*Dr. KESSLER: I am not saying that it is a regression, I am just saying that it is not – that significance that was found –*

*Dr. CAMP: Between drug and placebo.*

*Dr. KESSLER: It is not necessarily a sustained significant difference.*

*Dr. CAMP: So that the placebo group, for example, might have gotten better, and that closed the gap.*

*Dr. KESSLER: That is a possible explanation.*

*Dr. NEWTON: Also as you go on over time, you are dropping out all of those who are non-responders, particularly in the placebo group. You are dropping out those*



*del placebo verranno meno (solo) i non-responsivi. Ed ogni settimana, si continua ad avere i placebo-responsivi, mentre via via che si prosegue sono sempre meno quelli che interrompono il trattamento (con farmaco attivo) proprio per effettivo miglioramento. È questo il punto del problema nell'analisi ogni settimana e nel tempo.*

*È una delle ragioni principali per cui noi guardiamo al risultato finale: in altre parole, a quello che è realmente accaduto ai pazienti quando hanno finito, sia se noi abbiamo terminato lo studio sia se essi hanno finito prima del periodo di studio di quattro settimane.*

*Non mi sorprenderebbe quindi scoprire che non vi sono stati numeri statisticamente significativi, dato che si lavora su numeri molto piccoli; a volte, per esempio, nel placebo, si possono ottenere dei dati al giorno 14 e 21 magari con soli tre pazienti. Non è quindi sorprendente che non troviate significatività a quel punto.*

*Dr. CAMP: Altre domande od osservazioni? Sì?*

non-responders. And each week, you continue to have the placebo responders in there, and less and less of the people who are doing well as you go on. That is where the problem is in over time and each week analysis. That is one of the main reasons why we look at endpoint. In other words, that happened to the patients when they ended, either we terminated the study or they ended before the four-week period of study. So it would not be surprising to me to find out that there were not statistically significant numbers, because you get very small numbers at times, for example, in the placebo, where you may get data at day 14 and 21 with only three patients perhaps. So it would not be surprising that you would not find significance at that point.

Dr. CAMP: Other questions, comments? Yes?

#### **Dr. Gershon - in merito alle categorie diagnostiche**

*Dr. GERSHON: Mi chiedo se sia il caso di commentare alcuni punti da Lei sollevati circa le categorie diagnostiche utilizzate. Storicamente, mi ricordo che questi protocolli sono stati elaborati circa quattro anni fa, quando l'RDC e il DSM non erano quegli strumenti così correnti e largamente usati come lo sono diventati adesso.*

*E la classifica impiegata è stata quella di endogeno e nevrotico. E se osservate gli items - ed ecco perché abbiamo impiegato due liste di controllo separate, per cercare di avere dei gruppi omogenei - se le confrontate con il nuovo RDC, il profilo endogeno si*

Dr. GERSHON: I wonder if it is appropriate to comment on some of the points you raised about the diagnostic categories that went in. I think, again, historically, I remember that these protocols were drawn up around about four years ago, when the RDC and the DSM were not the current and widely utilized instruments that they now have become. And the classification that was used was this one of endogenous and neurotic. And if you go through the items in this - and that is why we used two separate checklists, to try to get homogeneous groups - they do now, if you match them against the new RDC, the endogenous



*adatta perfettamente con il disordine affettivo primario corrente. E penso che il Dr. Feighner possa essere più specifico di me al riguardo. Se osservate i due metodi per dividerli, questi sono effettivamente paralleli all'impiego corrente. Non sono identici, ma per l'endogeno, sono quasi esattamente gli stessi.*

*L'altro vantaggio è che la esigenza di omogeneità era soddisfatta dell'aver questo set di items in una serie di strumenti. Ed infine, l'omogeneità, sui quadri di SCI che avete visto, dimostra che i gruppi di ingresso hanno lo stesso profilo. John?*

*Dr. FEIGHNER: Bene, vorrei dire qualcosa riguardo ad un paio di cose. In primo luogo, essendo la prima volta che partecipo a questo genere di riunioni, voglio complimentarmi con la Dr. Kessler per il fatto che deve aver impiegato centinaia di ore per lo studio di una quantità incredibile di dati, perché per noi solo l'esaminare tutte le parti e particelle del nostro proprio studio ed il cercare di guardare criticamente il modo col quale i dati sono stati forniti negli altri lavori è sembrato quasi opprimente a volte.*

*Per quanto riguarda i due problemi, il primo diagnostico, posso parlare molto, molto specificatamente e direttamente per il nostro studio. Non ho insistito con il Dr. Newton, quando Mead Johnson ci avvicinò per fare questo studio, sulla questione di impiegare i criteri Feighner o i criteri RDC. Ho pensato che sarebbe stato interessante per noi impiegare i nostri propri criteri, e quindi, per quei pazienti che avessero risposto ai criteri di ingresso allo studio, osservare la correlazione incrociata. Così, in effetti, nel nostro studio, i nostri pazienti hanno risposto a tre serie di criteri. Hanno soddisfatto i criteri diagnostici di Feighner per la depressione primaria; hanno soddisfatto i criteri RDC per i disordini affettivi maggiori e, infine, i criteri di ingresso allo studio. Non avevo mai utilizzato l'Hardesty Burdock SCI prima.*

profile does fit almost exactly with the current primary affective disorder, major type picture. And I think Dr. Feighner could speak to that more specifically than I. This is essential. If you look at the two methods of dividing them up, these are in fact parallel to the current usage, They are not identical, but for the endogenous, they are almost exactly the same. The other virtue is that the demand for homogeneity was that you have to have this set of items in a series of instruments. And finally, the homogeneity, on the SCI pictures you saw, does demonstrate that the groups going in do have the same profile. John?

Dr. FEIGHNER: Well, I would like to comment to a couple of things. One, I felt that this being my first attendance at this type of meeting, I want to compliment Dr. Kessler on what must have involved hundreds of hours of reviewing incredible amounts of data, because just in reviewing all of the bits and pieces from our own study and trying to look at the other studies as the data has been provided, it just almost seemed overwhelming at times. With regard to two issues, one the diagnostic issue, I can speak very, very specifically and very directly for our study. I did not insist with Dr. Newton, when Mead Johnson approached us to do this study, that we use the Feighner criteria or that we use the RDC criteria. I felt that what would be of interest would be for us to use our own criteria, and then, for those patients who fulfill the entrance criteria to the study, to look at the cross correlation. And so, in effect, in our study, our patients fulfilled three sets of criteria. They fulfilled the Feighner diagnostic criteria for primary depression. They also fulfilled RDC criteria for major affective disorders, plus the entrance criteria to the study. I had never used the Hardest Burdock SCI before. So it



*Ero quindi molto interessato a vedere cosa potesse succedere con questo. Devo ammettere, con mio imbarazzo, perché in tutti gli studi a cui abbiamo partecipato all'Università di Washington non abbiamo mai impiegato l'Hardesty Burdock SCI, che quando ho visto quel profilo dei nostri pazienti e della nostra sotto-popolazione, ero molto interessato al processo di convalidazione incrociata.*

*L'altra cosa che abbiamo fatto nel nostro studio è che abbiamo suddiviso i nostri pazienti in unipolari, bipolari uno e due. Ed i numeri finali erano così piccoli che veramente non potevamo trovare dati sufficienti per realizzare una qualsiasi asserzione in base statistica. Ma a titolo informativo per la Commissione qui presente, nel nostro studio abbiamo avuto tredici pazienti che erano bipolari due, cinque pazienti che erano bipolari uno, ed il resto erano unipolari. Ora, non abbiamo eseguito una indagine sulla famiglia, non posso quindi dirvi se erano con certezza positivi o negativi per mania. Ma questo è il modo come si presenta in termini di aspetto longitudinale la loro malattia. Questi erano i criteri diagnostici, i criteri di ingresso che erano stabiliti dal Dr. Gershon, i nostri stessi criteri personali, ed i criteri RDC.*

*Nel nostro studio i pazienti hanno soddisfatto tutti e tre i criteri.*

### **Chiarimento sull'associazione di clordiazepassido e su altre presunte violazioni di protocollo (Dr. Feighner.**

*Inoltre, devo scusarmi per il fatto che alcuni pazienti hanno preso il librium p.r.n. E quello che è accaduto è questo: a turno dobbiamo dare la reperibilità. Se il paziente diventa agitato, sconvolto, l'infermiera chiamerà il medico di turno e dirà che il paziente "x"*

was of keen interest to see what would happen with that. I must admit, to my embarrassment, because in all the studies we had participated in at Washington University, we had not used the Hardesty Burdock SCI, when I saw that profile of our patients and our subpopulation, I was very interested in the process of validation. The other thing that we did in our study is that we broke our patients down into unipolar, bipolar one's and two's. And the ends were so small that we really cannot find enough data to really make any statements. But for the information in our study for the Committee here, we had 13 patients who were bipolar two. We had five patients who were bipolar one. And the rest were unipolars. Now, we did not do a family type interview, so I cannot tell you whether they were positive or negative for mania for sure. But that is the way it fell out in terms of the longitudinal aspect of their illness. So these were the diagnostic criteria, the entrance criteria set up by Dr. Gershon, our own criteria, and RDC criteria. So they fulfilled all three of those in our study.

Secondly, I must apologize for the fact that some of the patients received p.r.n. librium. And what happened was this: We rotate being on call. And the patient would get agitated, upset, and the nurse would call the doctor on call and say, X patient is



*è veramente ansioso ed agitato e fastidioso. Ecco che le viene dato l'ordine di somministrare il librium p.r.n. Penso che fosse la medicina p.r.n. più comunemente impiegata. Il Dr. Newton ha analizzato tali dati. E penso che sia interessante per la Commissione sapere quali pazienti l'hanno preso - Anche se si cerca di coprire tutti i punti e di rimanere rigidi e fermi al protocollo quanto più possibile, accade sempre che in qualche posto si verifichi una piccola infrazione non prevista. Il Dr. Newton può dirvi esattamente quali pazienti hanno assunto il Librium.*

*Dr. NEWTON: Non ho dati (con me).*

*Dr. FEIGHNER: Non ha i dati. Bene, ma i dati che io ho nella mia memoria sono che i pazienti che hanno preso il medicinale invariabilmente includevano quelli sotto imipramina e sotto placebo. Veramente pochissimi pazienti nel gruppo trazodone hanno ricevuto tale farmaco per l'agitazione.*

*Quanto al paziente che ha attirato la Sua attenzione, Dr. Kessler, in cui abbiamo riscontrato una precedente storia di alcoolismo, debbo dire che il caso è stato seguito a fondo per cinque giorni. Aggiungo ancora che quaranta dei cinquanta pazienti dello studio erano tutti pazienti miei; quanto agli altri dieci li ho visitati personalmente prima di inserirli nello studio. Siamo tornati su questo paziente non vi posso dire quante volte. Questi non soddisfaceva i nostri criteri diagnostici per l'alcoolismo. Abbiamo parlato ai membri della famiglia ed ad altri e chiaramente avvertimmo che "l'abuso" d'alcool del paziente era strettamente connesso con la depressione, e che non avrebbe dovuto essere visto come "abuso" d'alcool di per sè. La assunzione d'alcool da parte del paziente aumentava parallelamente alla sua insonnia, alla sua*

really anxious and agitated and very uncomfortable. An order would then be given for p.r.n. librium. I think it was the most common p.r.n. medicine used. Dr. Newton has broken that data down. And I think it is of interest to the Committee as to what patients received - And you try to cover all bases and stick as rigidly and as firmly as you can to a protocol, because that is what it is there for, and it seems like somewhere there is always some little facet that turns up unexpectedly. Dr. Newton can tell you exactly who received - -

Dr. NEWTON: I do not have the data.

Dr. FEIGHNER: You do not have the data. Well, the data we have, in my recollection, is that the people who received the p.r.n. medication included those who were on imipramine for agitation and placebo. Very few patients in the trazodone group received p.r.n. dosage for agitation. The one patient that you brought up, Dr. Kessler, where we checked the previous history about alcohol, this patient we waxed and waned on for five days. The other thing was that 40 out of the 50 patients in the study were all patients from my own practice, and then the other 10 patients I went over personally prior to their going into the study. We waxed and waned on this patient, I cannot tell you how many times. The patient did not fulfill our diagnostic criteria for alcoholism. We talked to family members and everybody, and we clearly felt that the patient's "abuse" of alcohol went up clearly with the depression, and that should not have been checked as alcohol "abuse" per se. His alcohol intake did go up. The patient was not sleeping; he was



*ansietà e agitazione. E consumava tra le tre e le cinque once d'alcool al giorno, chiaramente dopo l'insorgenza della sua depressione. Noi non potevamo soddisfare nessuno degli altri criteri per l'alcoolismo, intendo i criteri diagnostici. È stato un paziente che abbiamo studiato a fondo per cinque giorni prima di dire, finalmente; "va bene, siamo d'accordo che il paziente ha un chiaro disordine affettivo primario; entra nello studio".*

*Volevo sollevare un altro punto. Per quanto riguarda il trattamento preliminare (Wash outs) con placebo, purtroppo non è stato accuratamente mantenuto, perché non vi era spazio nei moduli protocollari di ricerca. Abbiamo insistito perché venisse incluso in tutti i nostri quattro successivi protocolli che abbiamo preparato per un certo numero di studi. Posso comunque assicurare la commissione che..... E penso che una delle ragioni per cui abbiamo un tasso di risposta al placebo così basso ..... In ogni caso, i tassi di risposta al placebo dei nostri pazienti ricoverati, su tutti gli studi che abbiamo fatto, varieranno da zero a 15% sui nostri pazienti interni. Sui nostri pazienti esterni, varia da 20 a 30%. Ora, questo è tipico della depressione primaria. È raro che si possa avere uno studio di pazienti esterni in cui tale tasso di risposta al placebo, se si soddisfano i nostri criteri diagnostici, vada molto al di là di questo. Per esempio, nei nostri studi sui disordini da ansietà, i tassi di risposta al placebo variano da un 25 ad un 35%. Negli studi sull'ansia su pazienti esterni il tasso è un pochino più alto di quello rilevato per la depressione primaria sempre su pazienti esterni e questo a sua volta è un pò più alto di quello rilevato per la depressione primaria su pazienti interni. Tali pazienti presentavano un grado notevole di gravità, sia in senso orizzontale che longitudinale.*

anxious! he was agitated. And he was consuming somewhere around what we felt to be between three to five ounces of alcohol per day, clearly after the onset of his depression. We could not fulfill any of the other criteria for alcoholism, the diagnostic criteria. But that is a patient we waxed and waned on for about five days before we finally said, okay, the consensus is the patient has a clear-cut primary affective disorder; he is going into the study.

I wanted to make one other point, With regard to placebo wash outs, unfortunately it was not accurately kept, because there was not really a place for it in the research protocol forms. So we have insisted that that be included in all of our subsequent protocols that we have done for a variety of studies. But I can assure the Committee that – And I think one of the reasons we have such a low placebo response rate – And by the way, our inpatient placebo response rates, out of all of the studies we have done, will vary from zero to 15 percent, on our inpatients. On our outpatients, it varies from 20 to 30 percent. Now, this is primary depression. It is rare that we will have an outpatient study in which that placebo response rate, fulfilling our diagnostic criteria, goes up much above that. For example, in our anxiety disorder studies, the placebo response rates run about 25 to 35 percent. It is a little bit higher for outpatient anxiety studies than it is for primary depression on an outpatient basis versus primary depression on an inpatient basis. These patients, again just to reiterate, were quite ill, both cross-sectionally as well as longitudinally.



## Assenza di viraggio nei "pazienti trazodone"

verso la fase maniacale (Dr. Feighner)

*E l'altra cosa interessante che aiuta tutti noi, in riferimento all'ultima riga, è costituita dal fatto che abbiamo trattato i pazienti nel modo più efficace e sicuro possibile e a tutt'oggi non abbiamo avuto nessun episodio maniacale nei pazienti trattati con il trazodone. Abbiamo avuto un paziente all'inizio dello studio, in cui i dati non erano stati valutati tutti, che ha sviluppato dei sintomi molto leggeri di ipomania nell'ospedale. Non abbiamo avuto pazienti trattati con trazodone in eccesso nel corso degli ultimi diciotto mesi. Generalmente, per questo tipo di pazienti, ci saremmo aspettati tra i nove e i dodici (al massimo) episodi di ipomania o mania definibile. Ora, non voglio dire che il farmaco ha effetto profilattico, affatto. Ma dico che questo aspetto merita di essere studiato. E penso che la commissione debba essere informata dei nostri dati di verifica per tappe in tale settore. Questo è quanto volevo dire, Grazie.*

## Profilo endogeno e profilo nevrotico in rapporto ai criteri di ammissione dei pazienti ai gruppi sperimentali

*Dr. MURPHY: Sull'ultimo punto, quanti pazienti bipolari uno? Ne ha menzionati cinque nel Suo gruppo, mi chiedo quanti sono in tutto lo studio se le diagnosi non sono state troppo chiare.*

*Dr. KESSLER: Bene, le diagnosi che mi sono state fornite nei dati demografici erano molto poco chiare. In molti studi - il Suo, per esempio Dr. Feighner - erano riportate a me tutte come "depressione citlotimica". Non sono sicura se erano bipolari o unipolari. È una delle cose che non ho sollevato,*

And the other interesting thing, in terms of helping all of us, in terms of what the bottom line is - and that is to treat our patients as effectively and safely as we can - to date, we have had no manic episodes occur on trazodone. We had one patient in the rapid onset study, in which the data has not been finally evaluated, who developed very mild symptoms of hypomania in the hospital. And we have not had patients on trazodone in excess of 18 months now. We would normally, in this patient population, have expected somewhere between perhaps nine to as many as twelve episodes of definable hypomania or mania. Now, I am not about to say that the drug has prophylactic effect at all. But I do say that it is worthwhile looking into. And I think the Committee should be apprised of our own follow-up data in that area. I think those are the comments that I wanted to make. Thank you.

Dr. MURPHY: Just on that last point, how many bipolar one patients? You mentioned five in your group, but I wonder in the entire study if the diagnoses just were not too clear.

Dr. KESSLER: Well, the diagnoses that were provided to me in the demographic data were very unclear. For instance, in many of the studies - for instance, in your study, Dr. Feighner - they were reported to me all as manic depression. I was not sure whether they were bipolar or unipolar. This



*perché vi sono altre cose che sono di maggiore importanza nella diagnosi. Ma non sono sicura quale fosse la diagnosi.*

*Dr. FEIGHNER: È assolutamente corretto. E la ragione era che non era inclusa nel protocollo sperimentale una indicazione specifica.*

*Dr. KESSLER: Giusto, (è reperibile solo) nell'inventario dei dati personali.*

*Dr. FEIGHNER: Immagino che sarebbe difficile per Lei estrarla volta per volta.*

*Dr. OVERALL: Vorrei chiedere alla Dr. Kessler qualcosa sul problema della diagnosi. In primo luogo vorrei essere sicuro di aver capito la procedura. Era esatto che per includere nello studio un paziente, questi doveva presentare almeno sette dei ventuno sintomi della lista, questi sette sintomi, almeno sette, da distribuire tra almeno tre delle cinque categorie distinte. Questo era fundamentalmente un criterio di entrata. Guardando a questi, come il Dr. Feighner e il Dr. Gershon hanno sottolineato, mi sembra che si possano quantificare per punteggio molto bene i criteri di Feighner da questa lista. Vi sono infatti solo poche voci che non sono incluse tra i criteri di Feighner, che raggruppano insieme alcune cose. Secondo quanto ricordo - non ricordo parola per parola - i criteri di Feighner richiedono che il paziente abbia in primo luogo umore disforico più un "x" numero di altri dati, cinque sugli otto successivi. Ed alcuni di questi otto sono combinazioni di molte cose qui elencate. Vi è nulla in questa lista che sia meno esplicito o operativo oppure meno conforme con la depressione? Ritengo che sia un set operativo molto esplicito di criteri per ammettere i pazienti allo studio.*

is one of the things I did not bring up, because there are other things that are of more primary importance in diagnosis. But I was not sure what the diagnosis was.

Dr. FEIGHNER: You are absolutely correct. And the reason was that it was not included in the protocol to do such.

Dr. KESSLER: Right, in the personal data inventory.

Dr. FEIGHNER: I imagine it would be difficult for you to pick that out.

Dr. OVERALL: I would like to comment on the question of diagnosis, and ask Dr. Kessler. First, I would like to make sure that I understand the procedure. It was true that to be included in the study, a patient needed to have present at least seven out of this checklist of twenty-one symptoms, those seven symptoms, at least seven, being distributed among at least three of five distinct categories. That was basically an entrance criterion. Looking at those, as Dr. Feighner and Dr. Gershon pointed out, it seems to me that one could very well score the Feighner criteria from this list. There are in fact only a few items that are not included among the Feighner criteria, which group together some things. As I recall - I do not recall verbatim - the Feighner criteria require that a patient have dysphoric mood plus x number, five out of the following eight. And some of those eight are combinations of several things listed here. Is there anything in this list that is either less explicit or operational in that, or is less consistent with depression in that? I feel that this is a very explicit operational set of criteria for including patients.



*Dr. KESSLER: Ho ritenuto che le voci incluse in quel profilo di sintomi per la psicosi depressiva - ed ho fatto questo commento nella mia presentazione - sebbene non sia una scala convalidata, sembra in realtà molto appropriata. Non ho divergenza su questo punto. Il problema da me posto concerneva la diagnosi psichiatrica della depressione endogena, il sotto-tipo endogeno, la variazione diurna, non reagente all'ambiente. Nulla veniva richiesto a tal riguardo, per esempio come avrebbe dovuto essere sul sotto-tipo RDC della depressione endogena. E non ero sicura di come questo criterio venisse utilizzato, perché veniva utilizzata una scala che non era convalidata e la descrizione narrativa di come fare una diagnosi non aveva alcune specifiche inclusioni o esclusioni. Non ero sicura di cosa venisse incluso. Sembrava che si volesse un certo sotto-tipo di depressione, la depressione endogena. Mi sembra che quello che hanno descritto sia negli studi endogeni che nevrotici, è stato il disordine affettivo maggiore in entrambi, anche se è stato chiamato endogeno e nevrotico.*

*Dr. OVERALL: Sono certamente propenso ad essere d'accordo.*

*Dr. KESSLER: Ecco perché ho chiesto al Dr. Feighner quali categorie diagnostiche ritenesse includere.*

*Un'altra osservazione che vorrei fare, Dr. Gershon; ho capito bene - posso sbagliarmi - che se anche questo protocollo può essere stato scritto un pò di tempo fa, questi studi sono stati condotti dal 1976, o '76 o dopo. È giusto?*

*Dr. GERSHON: Sono iniziati da due a tre anni fa.*

*Dr. OVERALL: Vorrei proseguire sul problema dei*

*Dr. KESSLER: I felt that the items included on that symptom profile for depressive psychosis - and I made this comment in my presentation - although it is not a validated scale for its appropriateness, seem very appropriate. I have no quarrel with that. The problem that I had was the psychiatric diagnosis of endogenous depression, the endogenous subtype, diurnal variation, not reacting to the environment. Nothing was required in this respect, for instance, as would be on the RDC subtype of endogenous depression. And I was not sure of their use of that, because they were using a scale that is not validated and their narrative description of how to make a diagnosis had no specific inclusions or exclusions. I was not sure what they were including. They seemed to be wanting a certain subtype of depression, endogenous depression. It seems to me that what they got, both in the endogenous and the neurotic studies, was major affective disorder in both, even though they called it endogenous and neurotic.*

*Dr. OVERALL: I would certainly tend to agree.*

*Dr. KESSLER: That is why I asked Dr. Feighner what diagnostic categories he felt got into there. Another comment I would like to make, Dr. Gershon, it was my understanding - I may be incorrect - that even though this protocol may have been written a good while ago, these studies were done since 1976, either 1976 or after. Is that correct?*

*Dr. GERSHON: Two to three years ago, they started.*

*Dr. OVERALL: I would like to follow through*



*criteri diagnostici. Questi cambiano. Ho proprio ora una lettera sulla mia scrivania da parte del Dr. Spitzer, che sottolinea che i suoi criteri circa la durata, in questo caso, della schizofrenia, sono cambiati nel corso dell'ultimo anno. E sono cambiati - non quella voce particolare - almeno tre volte nel corso dello sviluppo dei criteri diagnostici.*

*Come ho sottolineato l'ultima volta, credo che sia un problema serio per noi, quale Commissione, esigere qualsiasi specifica, dettagliata lista di criteri in questo momento, se i criteri selezionati dalla casa sono ragionevoli, adeguati, ed appropriati a definire la entità clinica e le indicazioni per il farmaco.*

*Dr. KESSLER: Sarei d'accordo.*

*Dr. OVERALL: Per quanto riguarda la questione della endogenicità senz'altro sono d'accordo con lei, e cioè che non si sarebbe dovuto utilizzare tale terminologia e non comunque nella documentazione allegata.*

*Dr. GERSHON: Posso aggiungere una cosa a quanto detto dal Dr. Overall? Il cambiamento è ancora in atto. Infatti, fra due settimane avrò un incontro con il Dr. Spitzer. Egli vuole un capitolo scritto come critica all'attuale modulo. Se produrrà qualche cambiamento o se il documento rimarrà com'è ed avrà solo valore di lettera interpretativa, come si verifica nelle discussioni del Medio Oriente, non so. Ma tale documento è essenzialmente..... I criteri impiegati qui sono stati soprattutto un tentativo di utilizzare quello che veniva maggiormente impiegato fino al quel tempo e documentarlo molto chiaramente, o cercare di farlo, sia con il profilo dei sintomi per la depressione, che con il profilo endogeno degli items e del cosiddetto profilo nevrotico.*

*Dr. KESSLER: Dr. Gershon, ho una domanda. Su quella lista che fornisce le informazioni a ciascun ricercatore viene detto alla fine che l'umore disforico più nove sintomi specifici vengono richiesti. Ogni*

on the question of diagnostic criteria. They keep changing. I have a letter on my desk at this moment from Dr. Spitzer, who points out to me that his criteria for duration, in this case, of schizophrenia had changed within the last year. And they have changed at least - not that particular item - three times over the course of continuing development of diagnostic criteria. As I pointed out last time, I think it is a serious matter for us to take up ourselves, as a Committee, to require any specific, detailed little list of criteria at this time, if the criteria selected by the company are reasonable, adequate, and appropriate for defining a psychiatric entity and resulting in specification of the indications for the drug.

Dr. KESSLER: I would agree.

Dr. OVERALL: As to the endogenous business, I certainly agree with you, that it is probably terminology that should not have been used or should not be used in the insert.

Dr. GERSHON: Could I just add to what Dr. Overall said? The changing is still going on. In fact, in two weeks I have a meeting with Dr. Spitzer. And he wants a chapter written as a critique of the current form. Whether that will produce any changes or the document will stay as is and merely have this as an interpretive letter, as they have in the Middle East discussions, I do not know. But this document is essentially - The criteria used here were essentially an attempt to use what was mainly used up to that time and to document it very clearly, or attempt to, both with the symptom profile for depression and the endogenous profile of items and the so-called neurotic profile.

Dr. KESSLER: Dr. Gershon, I have a question. On that list that provides information to each investigator, it said at the bottom that dysphoric mood plus nine specific symptoms were required. Each



*paziente ha presentato ognuno dei nove sintomi?*

*Nell'intero studio, ne avete trovati molti?*

*Dr. GERSHON: Bene, in realtà, è stato analizzato voce per voce. Ed abbiamo un documento in cui c'è l'analisi di quanti di questi esistevano in ogni studio.*

*Dr. KESSLER: Quindi, ogni paziente ha avuto questi nove sintomi più l'umore disforico?*

*Dr. GERSHON: Il Dr. Newton vuole chiarire o correggermi.*

*Dr. NEWTON: I criteri sono stati utilizzati quale mezzo per cercare di dicotomizzare i pazienti in due diversi gruppi, come direttive per scegliere i pazienti.*

*Quindi, devono passare attraverso il profilo dei sintomi di depressione. Devono averne almeno sette distribuiti in tre delle cinque categorie.*

*Dr. KESSLER: Mi scusi, ancora non capisco. Ognuno di questi nove sintomi erano richiesti come stabilito sul modulo o no? Ognuno di questi nove sintomi era richiesto?*

*Dr. OVERALL: Ogni singolo sintomo.*

*Dr. NEWTON: No, non erano richiesti.*

*Dr. KESSLER: Quanti ne erano richiesti?*

*Dr. NEWTON: Si richiedeva che avessero l'umore disforico e che quindi passassero attraverso il profilo di depressione.*

*Dr. KESSLER: Giusto. C'era una lista di sintomi con quello stato disforico. E c'erano nove voci con l'asterisco. In fondo, si dice umore disforico più le nove voci richieste.*

*Dr. CAMP: Dr. Mc Nair, aveva un'osservazione da fare?*

*Dr. McNAIR: Mi chiedevo se potevo fare due o tre domande al Dr. Feighner.*

*Dr. CAMP: Perché non va avanti mentre loro controllano?*

patient had each of those nine symptoms? In the whole study, you found that many patients?

Dr. GERSHON: Well, in fact, that was analyzed item by item. And we have a document where the analysis exists as to how many of each of those existed in every study.

Dr. KESSLER: So each patient had those nine symptoms plus dysphoric mood?

Dr. GERSHON: Dr. Newton wants to qualify me or correct me.

Dr. NEWTON: The criteria were used as a means of trying to go and dichotomize the patients into two different groups, as a guideline for choosing patients. Then they must go through the depression symptom profile. They must have at least seven through the three of the five categories.

Dr. KESSLER: I am sorry, I still did not get it. Were each of those nine symptoms required as was stated on the form or not? Were each of those nine symptoms required?

Dr. OVERALL: Each and every one.

Dr. NEWTON: No, they werenot required.

Dr. KESSLER: How many were required?

Dr. NEWTON: They were required to have dysphoric mood and then they went through the depression profile.

Dr. KESSLER: Right. There was a symptom list with that dysphoric mood. And there were nine starred items. On the bottom, it says dysphoric mood plus the nine items required.

Dr. CAMP: Dr. McNair, did you have a comment?

Dr. McNAIR: I wondered if I could ask Dr. Feighner two or three questions.

Dr. CAMP: Why don't you go ahead while they are looking for that.



## Gravità della depressione e incidenza di imipramina

- non responsività (Dr. McNair – Dr. Feighner)

*Dr. McNAIR: Bene. Dr. Feighner, il Suo era uno fra i più grossi studi di gruppo nel quale non risultava differenza con la imipramina secondo quanto ricordo. E riguardo alle Sue asserzioni sulla depressione bipolare, un vasto numero di bipolari qui.....*

*Dr. FEIGHNER: Parliamo di questo in maniera specifica. E cioè: tornando alla gravità della malattia sia in senso orizzontale che longitudinale, per il fatto che il trazodone era un anti-depressivo così unico in questo profilo, abbiamo avuto molti pazienti ammessi a questo studio che erano seriamente malati e che avevano probabilmente subito importanti trattamenti con i triciclici prima di entrare in ospedale.*

*E questa è una cosa. Un altro fattore è che nel corso degli ultimi anni abbiamo condotto un grosso tentativo educativo sui medici generici e sugli psichiatri della nostra area per quanto riguarda il precoce riconoscimento della depressione, il trattamento aggressivo, lo spettro farmacocinetico dei triciclici e delle diverse famiglie dei triciclici. Stiamo vedendo quindi una specie di cambiamento nei nostri pazienti ricoverati oltre al fatto che i pazienti più gravi sono entrati in questo studio. Molti pazienti che sono adesso ricoverati hanno avuto un tipo di trattamento più o meno adeguato, con almeno una famiglia maggiore dei triciclici. E questo è stato senz'altro vero. Temo che se avessimo avuto limiti più ampi, alla fine l'imipramina avrebbe..... era una specie di intermezzo, trazodone, imipramina, e quindi placebo. E i limiti di tempo non erano semplicemente abbastanza grandi. Non era uno studio progettato in alcun modo per riflettere la chiara efficacia dell'imipramina quale antidepressivo triciclico, perché, nella nostra esperienza, se prendiamo 100 pazienti che*

Dr. McNAIR: All right. Dr. Feighner, your study was one of most of the pooled studies that did not show an imipramine difference, as I remember. And in view of your statements about the bipolar depression, a large number of bipolars in here --

Dr. FEIGHNER: Let me speak to that very specifically. And that is this: Going back to the cross-sectional severity of illness as well as the longitudinal severity of the illness, with the fact that trazodone was such a unique antidepressant in this profile, we had a lot of patients come into the study who were really seriously ill and who had probably fairly extensive trials on the tricyclics before coming into the hospital. So that is one thing. Another factor is we have over the last several years in our area done a very heavy educational attempt on the primary care physicians and psychiatrists in our area, in terms of early recognition of depression, aggressive management, how to spectrum the pharmacokinetics of the tricyclics and with different families of the tricyclics. So we are seeing somewhat of a shift in our inpatient population above and beyond the fact that the sicker patients went into this study. Many patients who are now hospitalized have had some sort of trial, whether it has been an adequate trial or inadequate trial, on at least one major family of the tricyclics. And this was certainly true. I suspect that if we would have had larger ends, ultimately imipramine would have -- It was kind of in-between, trazodone, imipramine, and then placebo. And the ends were not just simply large enough. It was not a study that certainly was designed in any way to reflect on the clear-cut effectiveness of imipramine as an effective tricyclic antidepressant, because, in our experience, if you take 100 patients who



*presentano la nostra diagnosi di depressione primaria, certamente nei pazienti esterni, possiamo avere tassi di risposta che si aggirano attorno al 70%, più o meno. Ecco perché sottolineo a questa Commissione che molti di questi pazienti erano malati sia in senso orizzontale che longitudinale. E molti di loro hanno subito un certo numero di trattamenti con altri antidepressivi. Infatti, e non voglio addentrarmi in questo argomento con la Commissione, a meno che non sia la Commissione stessa a chiedermelo, ho portato dati di verifica sui trattamenti ai quali la maggior parte di questi malati ha alla fine risposto, dopo non aver risposto né al placebo, né alla imipramina o al trazodone, e questo per darvi una certa qual valutazione del loro corso longitudinale. Se volete, ne posso parlare dopo o quando volete.*

*Ma è giusto. In ogni studio dove si vede che la media devia da quanto previsto, occorre chiedersi il perché. E la ragione per cui gli imipramino-responsivi sono stati di meno di quanto ci attendessimo in questo studio risiede nel fatto che molti di questi pazienti avevano subito trattamenti con anti-depressivi triciclici prima di entrare in ospedale.*

*Dr. McNAIR: Mi sembra che un altro problema da me posto sia rimasto senza risposta. La Dr. Kessler ha sottolineato infatti quanto siano alti i Suoi valori basali nella scala della depressione di Hamilton, e penso che non si tratti soltanto di tassi elevati, ma del fatto che questi pazienti siano più gravi rispetto a quelli degli altri studi di gruppo.*

*Dr. FEIGHNER: Penso che siano accadute due cose. La prima è che erano pazienti seriamente malati in senso orizzontale oltre che in senso longitudinale. Di conseguenza, ho attribuito dei tassi più alti dei miei colleghi da un 5 ad un 8%. Abbiamo una evidenza intercorrelata nel materiale registrato. Per essere*

receive our diagnosis of primary depression, certainly on an outpatient basis, we get response rates in the neighborhood of 70% percent, plus or minus. That is why I emphasize to this Committee that these patients were ill both cross-sectionally and longitudinally, many of them. And many of them had had a number of trials of other types of treatments. In fact – and I do not want to go into it with the Committee unless they want me to – I brought along follow-up data of what many of these patients who did not respond, either to placebo, imipramine, or trazodone, what they ultimately responded to, to give you maybe some assessment of their longitudinal course. If you would like, I could do that later or whatever.

But you are right. In any study where you see it deviate from the expected average, you have to ask yourself why. And the reason imipramine responders were lower than we would have anticipated in this study is the fact that many of these patients had had trials on tricyclic antidepressants before coming into the hospital.

Dr. McNAIR: I think you may have also covered the outcome of another question I had. I think Dr. Kessler pointed out how high your Hamilton depression baseline scores are. And your contention, I guess, would be that it is not that you are rating high, but these are really sick relative to the other pooled studies.

Dr. FEIGHNER: I think two things happened. One is that they cross-sectionally were seriously ill patients, in addition to longitudinally seriously ill patients. And I consistently rate about five percent to eight percent higher than my colleagues. We have done interrelater reliability video tape



*pratico e rispondere quindi alla Sua domanda, potrei dare valori del cinque per cento più alti. Forse potrebbero essere uno o due punti più alti se cinque di noi si fossero messi insieme ad attribuire punteggi. Ed inoltre, i punteggi per ogni paziente sono quantificati dallo stesso medico che lo prende in cura e che lo segue dall'inizio fino alla fine dello studio.*

*Dr. CAMP: Pensavo che potremmo andare avanti ed avere l'analisi statistica, e quindi tornare sull'argomento per discuterlo ulteriormente.*

*Dr. Senturia?*

---

stuff. But I am consistent. So, in answer to your question, I might rate five percent higher. They may be one or two points higher than if five of us got together and rated. But I am consistent that way. And the other thing is that each of these patients were all rated by the same doctor who was taking care of them, the same doctor who followed them right on straight through the study.

Dr. CAMP: I was thinking that maybe we might go ahead and have the statistical analysis, and then come back for some further discussion. Dr. Senturia?

---

## Relazione Dr. Senturia

*Dr. SENTURIA: Anticipo di trenta minuti. Va bene?*

*Dr. CAMP: Va bene. Può venire al tavolo?*

*Dr. SENTURIA: Posso utilizzare il podio? Va bene?*

*Dr. CAMP: Certo.*

*Dr. SENTURIA: Mi chiamo Jerome Senturia, appartengo alla Divisione di Biometria. Chiedo scusa ai membri della Commissione di non fornire una versione scritta di queste mie osservazioni. Due piedi e mezzo di neve hanno contribuito al ritardo nel preparare per Voi la mia relazione.*

*Su richiesta della Dr. Kessler, abbiamo esaminato i dati di questo lavoro riguardanti gli studi del trazodone nel trattamento dei pazienti con depressione nevrotica ed endogena.*

*Abbiamo esaminato i volumi 113 - 114 e 139 - 161, nei quali sono descritti i risultati di 18 studi clinici, selezionati dal Dr. Newton.*

Dr. SENTURIA: I anticipate about 30 minutes. Is that all right?

Dr. CAMP: Yes. Could you come up to the table?

Dr. SENTURIA: I could use the lectern. Is that all right?

Dr. CAMP: Sure.

Dr. SENTURIA: I am Jerome Senturia from the Biometrics Division. And I apologize to the Committee members for not providing a written version of these remarks. Two and a half feet of snow contributed to some of the delays in getting that prepared for you.

At the request of Dr. Kessler, we reviewed the data in this submission concerning the clinical studies of trazodone in the treatment of patients with endogenous and neurotic depression. We reviewed volumes 113-114 and 139-161, which described the results of 13 clinical studies, all of which have been described to you by Dr. Newton.



## Criteria e rilievi su questioni di metodologia statistica

*Per prima cosa, riassumerò le nostre conclusioni sul lavoro e quindi le elaborerò con particolari riferimenti allo studio. Ritengo che questa relazione a noi sottoposta contenga una certa evidenza a supporto della pretesa dell'applicante circa l'efficacia e la sicurezza del trazodone nel trattamento della depressione nevrotica ed endogena, in termini di variabili di efficacia, totali HAM-D, 50% di riduzione del totale HAM-D, misure globali, miglioramento generale clinico, comportamento globale di corsia. Purtroppo, il metodo utilizzato per l'analisi statistica non fornisce una indiscutibile evidenza dell'efficacia del farmaco.*

*La nostra revisione di questi dati ha sollevato molte domande per quanto riguarda l'adeguatezza del protocollo. Il rispetto dei criteri di ingresso allo studio, l'analisi dei dati, e i possibili fattori influenzanti la risposta dei pazienti alla terapia sono elementi non descritti.*

*Omessa dalle analisi statistiche è stata la considerazione dell'età dei pazienti, il sesso, la durata dell'episodio attuale, la dose del farmaco, la specificazione della estensione temporale del protocollo, il periodo di pretrattamento con placebo (wash out), la terapia triciclica precedente, quali fattori contribuenti alla risposta dei pazienti alla terapia.*

*In un certo numero di casi, i dati non forniscono un supporto delle analisi che sono state presentate, a causa del basso numero di pazienti e del grande squilibrio tra il numero dei pazienti che hanno cominciato e quelli che hanno condotto a termine l'esperimento.*

*Dirò qualcosa al riguardo tra un minuto. Inoltre, le analisi presentate sono inadeguate a spiegare l'interrelazione tra l'ampio numero di variabili di*

I will first summarize, then, our conclusions regarding the submission and then elaborate on them by special references to the study.

It is our opinion that this submission contains some supportive evidence for the applicant's claim for efficacy and safety for trazodone in the treatment of endogenous and neurotic depression, in terms of the efficacy variables, HAM-D totals, 50 percent reduction in HAM-D total, and the global measures, clinical global improvement, global ward behavior.

Unfortunately, the data as arranged in analyzing the present submission do not provide substantial evidence of the efficacy of the drug. Our review of this data raised many questions concerning adequacy of the protocol. Adherence to admission and to study criteria, analysis of the data, and the influence on patients' response to therapy are factors omitted from the analysis. Omitted from the statistical analysis was the consideration of patients' age, sex, duration of present episode, drug dose, length of the protocol specified, pre-treatment wash out period, and prior tricyclic therapy, as contributing factors to patients' response to therapy.

In a fair number of cases, the data do not support the analyses that were presented, because of the low number of patients and severe imbalance in the number of patients who started the trial and who finished the trial. I will have an additional comment on this in a minute. Moreover, the analyses presented are inadequate to explain the interrelationships among the large numbers



*efficacia, circa 55 negli studi di depressione endogena e più di 150 negli studi di depressione nevrotica, calcolate in ognuno di questi studi. Analisi più complete di alcune variabili di efficacia più importanti, l'HAM-D totale, il 50% di riduzione dei valori HAM-D, i valori globali CGI e GWB, si sarebbero dovute eseguire da parte dell'applicante, ma non lo sono state.*

*Intervalli di confidenza sulla proporzione dei pazienti che si aspettava che avrebbero presentato varie reazioni collaterali dovevano essere riportate nello studio, ma non lo sono state.*

*Anche di questo parlerò dopo.*

*Il nostro interesse, dal punto di vista statistico, non riguarda l'equilibrio del disegno sperimentale degli studi in se stessi.*

*Questi sono tutti randomizzati, in doppia cecità e, ad eccezione dello studio di Hin e dei due studi a lungo termine, comprendono tutti sia il placebo che i controlli attivi. Ma piuttosto il nostro interesse riguarda lo sviluppo dei dati, e le loro analisi.*

*Le obiezioni di ordine generale sono state da me enunciate e i punti specifici che ad esse si riferiscono sono stati affidati a Barbara Gunther dello staff statistico dell'applicante. Stamani, ho avuto l'opportunità di vedere alcuni risultati preliminari delle analisi alternative dei dati che io ho suggerito all'applicante. Tali analisi supplementari suggeriscono che alcune delle obiezioni che noi abbiamo sollevato possono essere prese in considerazione dall'applicante quando delle analisi più accettabili siano state eseguite.*

*Per quanto concerne una precedente osservazione che è stata fatta, le incompatibilità tra le analisi nel tempo e le analisi finali tendono a sparire man mano che lo squilibrio nel numero dei pazienti viene corretto.*

of efficacy variables, some 55 in the endogenous depression studies and over 150 in the neurotic depression studies, measured in each of these studies. More complete analyses of some of the more important efficacy variables, HAM-D total, 50 percent reduction in HAM-D scores, the CGI and GWB global scores, should have been performed by the applicant, but were not.

Confidence intervals on the proportion of patients expected to exhibit various adverse reactions should have been reported in the submission, but were not. Again, I will comment on that later.

Our concerns, from a statistical viewpoint, are on balance not with the design of the studies themselves. These are all randomized, double blind parallel and, with the exception of the Hin study and the two long-term studies, included both placebo and active controls. Our concerns are rather with the data generated and their analyses.

The general concerns I have just stated and the specific points which give rise to them have been conveyed to Barbara Gunther of the applicant's statistical staff. This morning, I had an opportunity to see some preliminary results of alternative analyses of the data which I suggested to the applicant. These supplementary analyses suggest that some of the objections we raised can be countered by the applicant when more acceptable analyses have been performed.

With regard to a previous comment that was made, the inconsistencies between the over time analyses and the endpoint analyses do tend to disappear as the imbalance in the number of patients is corrected. I believe Barb Gunther raised



*Credo che Barbara Gunther abbia sollevato questo punto. E sono d'accordo con lei che le analisi che mi ha mostrate tendono a indicare quanto detto.*

*Mi ricordo che negli studi di depressione endogena, dopo un periodo di "wash out" da tre a sette giorni, i pazienti sono entrati nello studio a doppia cecità di quattro settimane, seguito da un periodo di studio aperto di otto settimane. I pazienti sono stati randomizzati nei tre gruppi, trazodone, imipramina o placebo.*

*Al giorno zero, sette, quattordici, ventuno e ventotto, sono stati eseguiti vari tests psicometrici.*

*Non meno di 55 variabili di efficacia sono state misurate dai dati rilevati ai tempi sopraindicati.*

*Il disegno si basa principalmente, come abbiamo visto, sui rilievi ripetuti e sul cosiddetto "split plot".*

*Nel trattamento del paziente, la combinazione è lo schema completo con delle divisioni in tempi determinati. Sono state esaminate varie sotto - sezioni di questo progetto basilare; così facendo l'applicante ha analizzato i dati eseguendo analisi standard di varianza non parametriche e parametriche, seguite da procedure di comparazione multipla per determinare le differenze significative. Questa è stata fatta su tutti i punti nel tempo (la cosiddetta analisi split plot) e sui singoli punti per ciascuno studio e per lo studio policentrico.*

## **Commenti sul protocollo**

*La Dr. Kessler ha sollevato seri problemi riguardanti l'adeguatezza dei criteri di esame dell'applicante. C'è stata anche una discussione in merito al fatto se tutti i ricercatori avessero percepito i criteri allo stesso modo. Il lato statistico di questo problema è la mancanza di specificazione del grado di miglioramento in ciascuna*

that point. And I would like to agree that the analysis she showed me does tend to indicate this.

I recall that in the endogenous depression studies, after a three to seven day wash out period, patients entered a four-week double blind segment. This was followed by an eight-week open segment. Patients were randomized to three groups, trazodone, imipramine, or placebo. On day zero, seven, fourteen, twenty-one, and twenty-eight, the subjects were administered various psychometric tests. No fewer than 55 efficacy variables were constructed from the measurements taken at these times. The basic design we have seen is that of repeated measures and so-called split plot. In patient treatment, combination is the whole plot, and the split occurring in time. Various subsections of this design were examined. In doing so, the applicant analyzed the data by performing standard univariate parametric and non-parametric analyses of variance, followed by multiple comparison procedures to determine significant differences. This was done over all time points, the so-called split plot analysis, and at specific time, points for each study and for composite study.

Comment on the protocol. Dr. Kessler raised serious questions concerning the adequacy of the applicant's screening criteria. We heard some further discussion of this, and whether the investigators all



delle molte variabili di efficacia, o combinazioni di queste variabili, che costituirebbero un miglioramento significativo nelle condizioni del paziente.

Ordinariamente, quando si seleziona una variabile di efficacia da misurare, si stipula anche il grado di modificazione nella variabile che si considera clinicamente significativa e che si desidera rilevare raccogliendo i dati dallo studio. Quanto detto pare mancare nel protocollo e nei sommari statistici degli studi.

Posso avere la diapositiva, per piacere? Bene, la diapositiva è quasi illeggibile. Questa indica semplicemente un tabulato del numero delle variabili di efficacia negli studi sui depressi nevrotici. Non è inusuale negli studi di psicofarmaci vedere un certo numero abbastanza alto di variabili di efficacia.

Si è riluttanti nei confronti di parametri singoli.

Ciascuno deriva o è derivato da una serie su una scala psicometrica accettabile. Comunque, per studi di questo tipo dovutamente progettati ed eseguiti (e ritengo che la maggior parte di questi studi sul trazodone abbiano questa caratteristica), un compito vitale sotto il punto di vista statistico sia quello di ridurre le informazioni dal loro stato multi - variabile originario ad uno più ridotto, cioè a tre o quattro variabili al massimo, di chiaro significato sia per il medico pratico che per il paziente. L'applicante non ha indicato tale problema. Per esempio non è stato riportato alcun coefficiente di correlazione, che potrebbe essere il primo passo in tale riduzione, sia per le molte variabili di efficacia che per la incidenza di un gran numero di reazioni collaterali.

Nessuno di questi coefficienti di correlazione è stato indicato.

Non risulta chiaro come interpretare, ai fini della valutazione della efficacia, un farmaco che produce una risposta favorevole ad una voce della scala

perceived the criteria in the same way. The statistical side of this question is the lack of specification of a degree of improvement in each of the many efficacy variables or combinations of these variables that would constitute a significant improvement in the condition of the patient. Ordinarily, when one selects an efficacy variable to measure, one also stipulates the degree of change in the variable one considers clinically significant and which one wishes to detect by gathering the data from the study. This appears to be lacking in the protocol and in the statistical summaries of the studies.

May I have the slide, please? Well, the slide is almost illegible. The slide merely shows you a tabulation of the number of efficacy variables in the neurotic studies. It is not unusual in studies of psychopharmacological drugs to see quite a high number of efficacy variables. One is reluctant to discard individual items. Each is or is derived from an item on an acceptable psychometric scale, so there is little fault one can find with the individual items. However, for properly designed and executed studies of this type – and I believe the majority of these trazodone studies fit that category, from a statistical viewpoint – a central task is to reduce the information from its original many variable state to one of lower dimensions, three or four variables at most that have clear meaning for the practitioner and the patient alike. The applicant has not addressed this problem. For example, no correlation coefficients, which would be the first step in such a reduction, either for the many efficacy variables or for the incidences of the large number of adverse reactions were reported. None of these correlation coefficients have been reported.

It is not clear how to interpret, for the purposes of efficacy evaluation, a drug which produces a favorable response on



*HAM-D, diciamo, al settimo giorno e una diversa al quattordicesimo giorno.*

*Lo statistico generalmente affronta tale problema impiegando tecniche statistiche multi - variate, specificatamente, l'analisi della componente principale e l'analisi multi - variata della varianza e co-varianza.*

*Mi rendo conto che un precedente esaminatore FDA ha richiesto che vengano eseguite le analisi di ogni singola voce. E queste sono state fatte. Ma non sto parlando della reale presentazione del test, ma della ulteriore riduzione della dimensione dello spettro di osservazione.*

## **Commenti sulle analisi**

*Commenti sulle analisi dell'applicante. Come ho già detto, le analisi che sono state fatte non erano sempre corroborate da dati. Per esempio, le analisi parametriche split plot delle co-varianze sono state realizzate su tutte le variabili di efficacia per ciascun studio, ivi inclusi quelli di Agallianos, numero 593, ed Escobar numero 701, per un totale di rispettivamente dieci e tredici pazienti che hanno iniziato gli esperimenti. Il basso numero dei malati non può dare supporto a tale analisi.*

*A credito dell'applicante, va notato che le analisi alternative non parametriche di questi dati sono state eseguite.*

*Avremmo voluto vedere una preferenza tra queste analisi, ma nessuna preferenza è stata indicata.*

*La maggior preoccupazione riguardo le analisi, tuttavia, sta nel numero dei pazienti. Posso avere la seconda diapositiva, per cortesia? La seconda diapositiva, e debbo di nuovo chiedere scusa per la piccolezza dei caratteri, illustra semplicemente il numero dei pazienti che iniziarono dalla linea di base*

one item of the HAM-D scale, say, at day seven, and a different one on day fourteen. The statistician usually approaches such a problem by employing multivariate statistical techniques, specifically, principal component analysis and multivariate analysis of co-variance and variance. I understand fully that a previous FDA reviewer requested that individual item analyses be performed. And they have been. But I am talking not about the actual performance of the test, but about a further reduction in a dimension of the observation space.

Comments on the applicant's analyses. As I have indicated, the analyses that were performed were not always supported by the data. For example, parametric split plot analyses of co-variance were performed on all the efficacy variables for each study, including those of Agallianos, number 593, and Escobar, number 701, with a total of ten and thirteen patients starting the trials, respectively. The low number of patients cannot support such an analysis.

To the applicant's credit, it must be noted that alternative non-parametric analyses of these data were performed. We would have liked to have seen a preference between these analyses, but none was stated. Our biggest concern with the analyses, however, is one of the numbers of patients. Could I have the second slide? The second slide – again, I apologize for the smallness of the characters there – merely depicts the number of patients who started baseline on



*di ognuno di questi trattamenti, che sono stati sotto osservazione al settimo, quattordicesimo -ventunesimo e ventottesimo giorno. Io qui sto riferendomi soltanto agli studi sulla depressione endogena. Penso che questo sia indicativo dei problemi connessi. I segni di controllo a destra indicano che tra i dati basali e quelli finali al ventottesimo giorno vi è stata una riduzione del 50% o maggiore nel numero dei pazienti che hanno cominciato. Ciò è importante riguardo alla analisi dell'applicante. Le analisi split - plot per tutti i 28 giorni della parte dello studio a doppia cecità sono state eseguite in tutti gli studi (sto parlando su base individuale) sebbene soltanto per 4 studi (come potete vedere - i numeri 574, 601, 615 e 608) il numero di quelli che hanno completato si adegua a quello richiesto per una approssimazione soddisfacente dei tests F di significatività per gli effetti principali. Ciò per i trattamenti e le interazioni. Dall'elenco abbiamo escluso lo studio Trapp, numero 601, dove si sono verificate delle gravi violazioni di protocollo, e forse anche altre, come segnalato dal Dr. Kessler nella sua relazione.*

*Quello che segue è solo un aspetto tecnico che tuttavia, se non viene adeguatamente trattato dall'applicante, presenta il rischio potenziale di viziare i risultati per quanto concerne le analisi split - plot. Ora sto parlando solo delle analisi split plot.*

*Visto lo squilibrio esistente nel numero dei pazienti in tutti gli studi, è importante per l'applicante dimostrare che l'ordine in cui sono stati analizzati i termini nella analisi split-plot dal giorno 0 al giorno 28 e le analisi della co-varianza nei due sensi non sono state un fattore determinante per quanto concerne la significatività ottenuta da questi effetti. L'analisi dei dati per il periodo dal giorno zero al giorno 21 comporta lo stesso problema. L'applicante non ha esaminato il problema in questa presentazione. Per*

each of the treatments, who have observations recorded at day seven, fourteen, twenty-one, and twenty-eight. I am talking just about the endogenous depression studies. I think this is indicative of the problems involved here. The check marks to the right indicate that between baseline and final accounting on day twenty-eight, there has been a greater than or equal to 50 percent reduction in the number of patients who started. This is important with regard to the applicant's analysis. The split plot analyses over the full 28-day double blind segment were performed in all studies - I am talking about individually - although in only four studies you can see, numbers 574, 601, 615, and 608, did the number of completers come close to that required for a meaningful approximation to the F-test of significance for main effects. That is for treatments and interactions. From this list, we have to exclude the Trapp study, number 601, where serious protocol violations occurred, and perhaps others, as indicated by Dr. Kessler in her presentation.

The following is a technical point, but if not adequately addressed by the applicant, has the potential of vitiating the applicant's results regarding the split plot analyses. I am talking about split plot analyses only now. With the imbalance present in the number of patients in all studies, it is incumbent upon the applicant to demonstrate that the order in which the terms in the zero through 28-day split plot analysis and the two-way analyses of co-variance were analyzed was not a determining factor with regard to the significance attained by these effects. Analysis of the data for the period zero to 21 days has the same problem with it. The applicant has not addressed this issue in the present submission. Thus, the



*cui la interpretazione delle analisi statistiche dello applicante non costituisce sempre una cosa semplice come sembrerebbe, per via dello squilibrio nel numero di pazienti in ciascun gruppo di trattamento per ciascuno dei momenti della rilevazione.*

*Alcuni commenti sullo studio policentrico.*

*L'assemblaggio dei dati dai dieci studi per farne uno studio composito non sembra essere appropriato.*

*Prima di tutto, sembra che quello di Trapp contenga un gran numero di pazienti con gravi violazioni di protocollo. In secondo luogo, lo studio Fabre non pare essere uno studio di pazienti interni. Infine, vi è il problema dello squilibrio di cui vi ho appena parlato.*

*I dati mi suggeriscono che forse un assemblaggio alternativo possa essere preferibile. Se dovessi farlo, io metterei assieme gli studi 574 e 615, ne farei un pool e li analizzerei assieme dal giorno zero al giorno 28. E gli studi 544, 574, 593, 609, 615, 617 e 701 potrebbero essere raggruppati e analizzati dal giorno zero al giorno 21. Ho già fatto avere la maggior parte di queste osservazioni a Barbara Gunther della Mead Johnson.*

*Alcuni commenti sugli squilibri nei tempi di osservazione. L'esame dei dati del paziente numero 676 dello studio Feighner, numero 616, ci indica alcune delle nostre preoccupazioni riguardo il trattamento di questi dati. Da una tavola nel volume 150 sembra che il paziente 676 abbia completato soltanto 16 giorni di terapia. Ora, cercando di recuperare le indicazioni dai valori totali HAM-D nella tavola 9 di quel volume, ci si avvede che quel paziente è stato in realtà esaminato quattro volte in 16 giorni, e fu considerato dal ricercatore come terminante il trattamento al 14° giorno, mentre nei risultati dei dati lo ritroviamo con rilevazioni per il 21° giorno. Il suo valore totale di HAM-D di 47 è ben più alto della media di 8,96 del suo gruppo. Penso che l'applicante debba spiegare quanti pazienti vi erano*

interpretation of the applicant's statistical analyses is not always as straightforward as it would appear because of the imbalance in the number of patients in each treatment group for each of the observation time points.

Comments on the composite study. The pooling of the data from the ten studies to make one composite study does not appear to be appropriate. First, the Trapp appears to contain a large number of patients with serious protocol violations. Second, the Fabre study appears not to be an inpatient study. Finally, there is the imbalance problem about which I just spoke. The data suggests to me that an alternative pooling is perhaps preferable. If I were to do this, I would put studies 574 and 615 together, pool them, analyze them together over zero to 28 days. And the studies 544, 574, 593, 609, 615, 616, 617, and 701 could possibly be pooled and analyzed over zero to 21 days. I have conveyed most of these comments already to Barb Gunther of Mead Johnson.

Comments on mistimed observations. Handling of the data from patient number 676 in the Feighner study, study number 616, illustrates some of our concerns with the treatment of the data. How, patient 676 appears from a table in volume 150 to have completed only 16 days on therapy. Now, in trying to recover the entries for the HAM-D total scores on Table 9 of that volume, one discovers that this patient actually was examined four times in 165 days, and was considered by the investigator to be a 14-day termination, but shows up in the data summaries as providing readings for day 21. Her HAM-D total score of 47 is well above the average of 6.96 for her treatment group. I think the applicant needs to explain how many patients like number 676 there



come il 676, per giustificare la inclusione di questi pazienti in un gruppo o nell'altro, sia che fossero indicati come 14 o 21 giorni o altro, ed anche per dimostrare che la loro inclusione nelle analisi non influenza i risultati, in modo particolare quelli per le specifiche scadenze temporali. Voi vi chiederete che differenza possa fare una osservazione errata nel tempo sui risultati e perché mi soffermo su questi minuti dettagli di una presentazione così massiccia. Cerco di spiegarmi meglio. Nel presentare i risultati analitici, l'applicante ha presentato pochi risultati che indicano effetti significativi del trattamento come risultato delle analisi split plot, cioè, con il passare del tempo, integrando tutte le rilevazioni, giorno zero, sette, quattordici, ventuno, ventotto. L'applicante, invece, si è basato sulle differenze significative a certi specifici intervalli di tempo. Per esempio, il trazodone era superiore al placebo, al livello 0,2 per il fattore due per l'HAM-D al giorno sette, per il parametro dieci al quattordicesimo giorno.

Ora, questi risultati hanno un qualche significato se, e solo se, la scala temporale del trattamento e della risposta al trattamento non sia stata gravemente distorta. Come può essere distorta? Può essere distorta dalla inclusione di osservazioni errate nel tempo.

Dobbiamo perciò sapere quanta percentuale di dati è stata trattata in modo simile a quella del paziente numero 676 e quali conseguenze questi risultati hanno sulla analisi.

La distorsione si verifica altresì entro certi limiti nella analisi del punto finale dell'applicante; avete appena sentito che se un paziente ha completato almeno sette giorni, è possibile che una rilevazione del punto finale di otto possa essere paragonata con le rilevazioni del punto finale di ventuno e ventotto giorni. Ho una certa

were, to justify the inclusions of these patients into one group or the other, whether they were classed as 14-day, 21-day, whatever, and also to demonstrate that their inclusion in the analyses does not affect the results, particularly about the specific time points. You will ask yourselves what difference can one mistimed observation have on the results, and why do I go into such minute detail on such a large submission. And I will try to explain. In presenting the analytical results, the applicant has presented few results indicating significant treatment effects as a result of the split plot analysis, that is, over time, integrating all the observations, day zero, seven, fourteen, twenty-one, twenty-eight. Rather, the applicant has relied upon the significant differences at specific time points. For example, trazodone was superior to placebo at the 0.2 level for factor two on the HAM-D at day seven, for item ten at day fourteen. Now, these results have some meaning if and only if the actual time scale of medication and response to medication has not been severely distorted. How can it be distorted? It can be distorted by the inclusion of mistimed observations in a large number. We need to know therefore what percentage of the data was treated like that from patient number 676 and what effect these results have on the analysis. This distortion happens also, to some extent, in the applicant's endpoint analysis, where you have just heard that if a patient completed at least seven days, it is possible that an endpoint reading of eight days could have been compared with endpoint readings of twenty-one and twenty-eight days. I am concerned a little



*qual perplessità circa la distorsione del tempo: ecco quel che volevo dirvi.*

*Alcuni commenti sui fattori omessi nella analisi. Vi sono state delle serie omissioni nella analisi, per esempio fattori come l'età del paziente.*

*La mia analisi preliminare degli studi Feighner e Fabre indica, per esempio, che per tutti i gruppi di trattamento vi sono due modelli di risposta diversi, in dipendenza dell'età del paziente, in modo particolare se il paziente aveva più o meno di 34 anni.*

*Considero questa età un punto di riferimento arbitrario. Ma secondo la Dr. Kessler è a questa età che di norma cominciano alcune di queste malattie.*

*Per i pazienti sotto trattamento attivo, più il paziente è avanti con l'età, fino a 34 anni, migliore è la risposta.*

*Ciò è vero per il trazodone e per l'imipramina. Dopo i 34 anni, questo migliorare (della risposta con il procedere dell'età) persiste, ma si verifica in misura più lenta. Per i pazienti trattati col placebo,*

*osserviamo il fenomeno inverso, con una diminuzione (di risposta) fino a 34 anni, ed il tasso di diminuzione aumenta dopo i 34 anni. L'applicante non ha discusso aspetti relativi alla età. Glielo ho fatto notare. Forse val la pena di dar seguito a questo aspetto.*

*Il sesso del paziente. Il grafico dell'applicante suggerisce una migliore reazione per i maschi che per le femmine. Non è chiaro se ciò sia significativo o meno. Nella presentazione l'applicante non ne parla, ma io ho visto alcuni risultati che indicano che forse non è importante.*

*La durata dell'episodio attuale. Queste sono tutte voci che sono state omesse dalla analisi e ve le faccio notare. Nello studio Hershon, numero 449, si rileva una differenza notevole nella durata media dell'episodio nei diversi gruppi.*

bit about the time distortion is what I am trying to say.

Comments on the factors omitted from the analyses. There were serious omissions from the analyses, factors such as age of the patients. My preliminary analysis of the Feighner and Fabre studies shows, for example, that for all the treatment groups, there are two different response patterns, depending upon the age of the patient, particularly on whether the patients were younger than 34 or older than 34. I just take that as an arbitrary point. But, according to Dr. Kessler, it does seem to agree with the average age of onset of some of these illnesses. For patients on active treatment, the older the patient, up to age 34, the better the response. That is true for both trazodone and for imipramine. While after age 34, the improvement, while it still takes place, takes place at a slower rate. For placebo patients, we see the reverse phenomenon, with a decrease up to age 34, and the rate of decrease increases after age 34. The applicant has not discussed aspects relating to age. This is one that I pointed out to them that might be of some interest to follow.

The sex of the patient. The applicant's own graph suggests a better response in males than in females. It is not clear whether that is significant or not. In the submission, the applicant has not addressed this, but I have seen some results to indicate it may not be that important.

The duration of the present episode. These are all items that were omitted from the analyses, and I am just pointing them up for you. In the Gershon study, number 449, one finds a significant difference in the mean duration of present episode among the treatment groups. Does it have an effect on



*Ha una conseguenza sulla risposta alla terapia? Bene, non vi è un esame analitico circa la durata nella presentazione.*

*Il periodo wash out. Il periodo di wash out è servito allo scopo di eliminare gli effetti farmacologici residui. Questo è particolarmente importante, come ha detto la Dr. Kessler, quando il trattamento precedente era stato con i triciclici. Sfortunatamente l'applicante non ha dedicato molta attenzione alla durata del periodo di wash out e nella maggior parte dei casi non ha registrato i dati sull'uso precedente del triciclico.*

*Reazioni negative. Il riassunto delle reazioni negative tra i pazienti non è completo, purtroppo. Barbara Gunther mi ha fatto avere degli intervalli di confidenze che in un primo tempo non esistevano. Ed ora con questa analisi supplementare sono un pò più soddisfatto. Quello che volevo sapere era la percentuale dei pazienti in ciascun gruppo di ricerca che denunciavano una specifica reazione, e se quelle percentuali differivano notevolmente tra i vari gruppi. Il Dr. Newton vi ha mostrato una diapositiva circa i tassi di incidenza delle reazioni negative e vi ha mostrato delle cifre significative al "chi quadro". Erano su tavole due per due.*

*Vorrei farvi rilevare che, e questo avviene nella presentazione per molte delle analisi a tavola continua, non vi è un test generale per vedere se vi sono delle differenze significative tra i trattamenti prima che vengano considerate le subtavole che considerano i trattamenti due per due.*

*Ciò è un pò come fare una analisi della varianza nella quale i trattamenti siano comparati a due per due prima di giungere alla determinazione che vi sia una significatività globale tra trattamenti.*

*Gli studi circa la depressione neurotica. La somiglianza della gestione di questi studi e*

the response to therapy? Well, there is no analytical examination of the duration in the submission.

The wash out period. The wash out period served the purpose of eliminating any residual drug effects. This is particularly important, as Dr. Kessler has stated, when the prior treatment was with tricyclics. Unfortunately, the applicant has not devoted much attention to the duration of the wash out period, and has, in most instances, not recorded data on the prior tricyclic use.

Adverse reactions. The summary of adverse reactions among patients is not as complete as I would like to see. Barb Gunther has provided me with the confidence intervals that were lacking originally. And I am a little more satisfied now with that supplementary analysis. What we wanted to know was the percentage of patients in each treatment group exhibiting a specified reaction, and whether those percentages differed significantly among the groups. Dr. Newton showed you a slide of incidence rates of adverse reaction and showed you some significant chi-square figures. Those were on two by two tables. I would like to point out to you that – and this occurs in the submission over many of the continuous table analyses – there is no overall test of whether there are significant differences between treatments before the subtables taking treatment two are considered. This is akin to doing an analysis of variance in which the treatments are compared pair-wise before a determination has been made that there is an overall significance among the treatments.

The neurotic depression studies. The similitude of the conduct of these studies



*dell'approccio analitico ai loro dati con quelli della depressione endogena, indica che la maggior parte delle obiezioni ad aspetti degli studi sulla depressione endogena sono direttamente applicabili agli studi sulla depressione neurotica. Qui vorrei segnalare – ecco adesso vedete la diapositiva – il numero delle variabili di efficacia qui ammonta a 187, per cui il problema della loro riduzione è più importante per questi studi.*

*A mio avviso, la significatività degli effetti del trattamento identificata dalla analisi split plot è più rilevante di quella degli effetti del trattamento registrata in specifici momenti, ad eccezione forse del momento finale. Le cose stanno così perché sembra essere più importante sapere che il trazodone è superiore al placebo dopo sei settimane di esperimento o per la maggior parte di quel periodo di tempo, e non solo alla settimana due o alla settimana quattro; con un possibile deterioramento nella risposta. Comunque risultati significativi nel tempo per tutte le sei settimane sono stati rari.*

*E di nuovo l'applicante si è basato su punti specifici nel tempo per rilevare differenze significative.*

*Il problema per tutti i punti nel tempo, ad eccezione del punto finale, è che è molto difficile tradurre questi risultati in qualcosa di clinicamente rilevante per il paziente.*

*A questo punto vorrei aggiungere un commento e cioè che lo studio di Fabre è stato identificato come uno studio che forse non poteva essere validamente incluso nello studio policentrico. E l'analisi preliminare che Barbara Gunther mi ha mostrato, nella quale lo studio di Fabre è stato cancellato, mi suggerisce che vi sono delle modifiche sostanziali nei risultati della analisi quando lo studio di Fabre viene escluso. Credo che uno degli applicanti abbia fatto un commento sul fatto che ciò non sembra causare differenze significative. Penso invece che vi possa*

and of the analytical approach to their data to the endogenous depression studies indicates that most of the objections to aspects of the endogenous depression studies are directly applicable to the neurotic depression studies. I would like to point up here – and you saw the slide – the number of efficacy variables here totals 187, so the reduction problem is that much more important for these studies. In my opinion, significant treatment effects detected by the split plot analysis are more meaningful than treatment effects found for specific time points, save maybe the endpoint. This is so, since it appears to be more meaningful to know that trazodone is superior to placebo over six weeks of trial or a majority of that period of time, and not just at week two or week four, with possible deterioration in response. Yet significant results over time for the entire six week study were rare. And the applicant again relied upon specific time points significant differences. The problem with this, for all time points save endpoint, is that it is very difficult for one to translate these results into something clinically meaningful to the patient.

I would like to add one comment there, and that was that the Fabre study was singled out as being perhaps not one to be included validly in the composite study. And the preliminary analysis that Barb Gunther showed me, in which the Fabre study was deleted, would indicate to me that there is substantial change in the results of the analysis when the Fabre study is excluded. I believe one of the applicants made a comment that it did not seem to make much difference. I think that she has an analysis



*essere una influenza notevole circa i risultati delle analisi. Sto facendo riferimento alle incoerenze tra analisi che si sono avute lungo l'arco temporale e le analisi a specifici punti nel tempo. Nello stesso studio policentrico non troviamo nel corso del tempo una differenza significativa tra i trattamenti che si possa con certezza attribuire ad effetti del trattamento.*

*La ragione per questa difficoltà è che ora, includendo lo studio di Fabre, vi è un trattamento significativo per via della interazione tra i ricercatori. Se escludiamo Fabre dal gruppo, sparisce quella interazione tra i ricercatori nel trattamento.*

*Per cui si è in grado di concludere in modo più definitivo e più convinto che il trazodone è superiore al placebo.*

*Così dunque la inclusione di uno studio o di un altro determina una grossa differenza per quanto concerne la forza delle asserzioni dell'applicante. Io ritengo che le asserzioni possono essere rafforzate e questo è la conclusione a cui vorrei arrivare.*

*In conclusione quindi la presentazione contiene delle prove di appoggio delle asserzioni dell'applicante, ma per via dei punti seguenti, è nostro parere che la presentazione non contiene prove sostanziali circa la efficacia del trazodone nel suo uso contro la depressione endogena e neurotica: a) uno squilibrio nel numero di pazienti inclusi nella analisi; b) una mancanza di riduzione del grosso numero di variabili della efficacia a tre quattro significative; c) alcune violazioni di protocollo; d) raggruppamento inappropriato degli studi per ragioni connesse ai punti precedenti a, b, e c; omissioni di variabili importanti dalla analisi; trattamento di osservazioni non correttamente collocate nel tempo; una segnalazione*

right now that would indicate that it does have considerable influence on the outcome of the analysis. I am referring again to the inconsistencies between the analysis that appeared over time and the analysis at specific time points. In the composite study, one does not find over time a significant difference between the treatments that one can honestly say is a significant treatment effect. The reasons for the difficulty in doing that is that there is present, with the Fabre study included, a significant treatment by investigator interaction. Now, when Fabre is excluded from the composite, that treatment by investigator interaction disappears. And one is therefore able to conclude more definitely and more strongly that trazodone is superior to placebo. So there, at least, the inclusion of one study or another makes a big difference with regard to the strength of the applicant's claim. I think the claims can be strengthened and those are the suggestions I am trying to make.

In summary, then, the submission contains some supportive evidence for the applicant's claims, but because of the following points, it is our opinion that the submission does not contain substantial evidence of the efficacy of trazodone for use against endogenous and neurotic depression: (a) imbalance in the number of patients included in the analysis; (b) a lack of reduction of the large number of efficacy variables to a meaningful three or four; (c) some protocol violations; (d) inappropriate pooling of studies for reasons relating to those in the previous points, a, b, and c; omission of important variables from the analysis; handling of mistimed observations; and an incomplete reporting



*incompleta delle reazioni negative, e infine la mancanza di intervalli di confidenza.*

*Tuttavia l'applicante potrà essere in grado di rafforzare la sua argomentazione ristudiando i dati, e prendendo in considerazione i punti che ho sottolineato. E, come ho già detto, ho segnalato questi punti a Barbara Gunther e al Dr. Majewski della Mead Johnson.*

*Molte grazie.*

---

of adverse reactions, the lack of the confidence intervals.

The applicant may, however, be able to strengthen his arguments by restudying the data, taking into consideration the points I have mentioned. And as I have indicated, I have conveyed these specific points to Barbara Gunther and Dr. Majewski of Mead Johnson.

Thank you.

---

## Discussione

*Dr. CAMP: Grazie, Dr. Senturia. Prima di iniziare un'altra discussione, penso che il comitato desideri sapere se si preferisce fare un intervallo per la colazione e poi tornare qui oppure andare avanti e finire la discussione prima di un intervallo. Sento dei si o dei no? Ora sono circa le 12,20 si?*

*Dr. McNAIR: Penso che possiamo continuare fino alle 1,00 o 1,15 e poi vedremo.*

*Dr. CAMP: Siete tutti d'accordo? Vogliamo andare avanti allora? bene. Allora possiamo continuare la nostra discussione. Volete porre al Dr. Senturia qualche domanda o fare dei commenti?*

*Ms. GUNTHER: Io ho una domanda. Dr. Senturia, la maggior parte delle analisi che sono state presentate sulle diapositive dal Dr. Newton erano analisi del punto finale. In linea di massima lei non è in disaccordo con le conclusioni di quelle analisi?*

*Dr. SENTURIA: Si è vero. Onestamente, debbo dire che le analisi del punto finale, la linea di base meno il finale, sono statisticamente valide per quanto riguarda tutte le variabili della efficacia. È piuttosto facile interpretare i risultati di quelle analisi.*

Dr. CAMP: Thank you, Dr. Senturia. Before we have any further discussion, I think the Committee might wish to consider whether you would like to take a break for lunch and come back, or whether you would like to try to go ahead and finish the discussion before we take another break. Do I hear any yeas or nays? It is now approximately 12:20. Yes?

Dr. McNAIR: May I suggest we go on until 1:00 or 1:15, and then see.

Dr. CAMP: Is that agreeable with other people? Would you like to go on until then? All right. Then let's continue the discussion at this time. Do you want to ask Dr. Senturia some questions or comment?

Ms. GUNTHER: I have a question.

Dr. Senturia, most of the analyses that were presented on the slides by Dr. Newton were endpoint analyses. Basically, you have no disagreements with the conclusions in those?

Dr. SENTURIA: That is correct. In all fairness, I should say that the endpoint analyses, baseline minus final, for all these efficacy variables are statistically valid. It is quite easy to interpret the results of those analyses.



**Dr. Overall - diversità tra psichiatri come fattore random statisticamente ponderabile**

*Dr. OVERALL: Ciò mi aiuta a rispondere ad una delle mie perplessità circa il problema della riduzione dei dati che lei ha sottolineato. Un modo che mi sembra soddisfacente consiste nell'ignorare tutte le analisi che non ho ritenuto essere adeguate e tutte le analisi che non ritengo essere critiche, e concentrarsi su quelle che avrei fatto io e cercare di ottenere una conclusione. E io mi sono concentrato anche sulle analisi del punto finale. Non sono d'accordo sulla opportunità di trattare i dati trascurando la osservazione split plot, lasciando il foglio in bianco. Ciò modifica nell'insieme gli effetti tra pazienti, questi sono tutti problemi che sono stati menzionati; ma io li ignoro.*

*Ho avuto la sensazione che lo sponsor abbia cercato di fare ogni tipo di analisi possibile solo per essere sicuro che avrebbe fatto quella che volevo io. Per cui, osservando la analisi del punto finale (questa volta non sono d'accordo con Dennis) direi in conclusione che la più convincente (non la più convincente ma una delle cose più convincenti) è stata la analisi di gruppo. Non sono molto convinto delle analisi individuali di campioni molto piccoli, anche se possono avere significatività statistica, perché il potere non è più alto del livello alpha, e non so bene che cosa significhi. Sono più convinto soggettivamente quando vedo un insieme sostanziale di dati che possono essere analizzati statisticamente in un modo significativo. Penso che un modo significativo in questo studio (dove ci sono dei dubbi circa la mancanza di coerenza nella selezione dei pazienti, circa lo squilibrio per quanto concerne il sesso e altre variabili che non sono state*

Dr. OVERALL: That helps me to answer one of my own questions about the problem of data reduction that you emphasized. The way I handle that, and this seems to be a satisfactory way, is to disregard all the analyses that I did not believe were appropriate and all the analyses that I did not believe critical, and to concentrate on the ones that I would have done had I been doing it, to try to reach a conclusion. And I happened also to concentrate on endpoint analyses. I disagree with the treatment of the data with the missing observation of the split plot, just leaving it blank. That just changes your between subject effects altogether, all of the problems that have been mentioned. But I just disregard those. I had the feeling that the sponsor was trying to do every kind of analysis that has ever been suggested just to make sure that they did the one that I might have wanted. So, looking at the endpoint analyses – I will to disagree with Dennis this time – I would say that the most convincing to me, in summary – not the most, one of the most convincing things – was the composite analysis. I am not very impressed by individual analyses of very small samples, in spite of the fact that you may have "statistical significance", because of power hardly any larger than your alpha level, and I do not know really, usually, what that means. I am more satisfied, subjectively, when I see a substantial body of data that can be analyzed statistically in a meaningful way. One meaningful way, I think, in this study, where there have been some questions raised about the possible lack of consistency in the selection of patients, about the imbalance with regard to sex and other variables that were not taken into



*considerate nell'analisi - e tra l'altro io avrei stratificato quelle variabili) un modo, dicevo, di considerare questo aspetto consiste nel fatto che i ricercatori stessi sono un fattore random, e che abbiamo un insieme di ricercatori che sono psichiatri che curano pazienti depressi e scelgono il tipo di paziente che debbono curare con questo tipo di farmaco e che presentano tra loro una certa diversità. E tale diversità "tra psichiatri" continuerà a sussistere anche quando questo farmaco sarà sul mercato. Per cui possiamo considerare che questa sia un'analisi del tipo del modello misto, e guardare alla interazione degli studi, come ad interazione del trattamento, a rigor di termini. Ho fatto una cosa del genere con le medie non ponderate della tavola 2 per rispondere al quesito di che cosa sarebbe successo se aveste incluso Shopsin e Gershon e aveste messo tutto insieme. E si ottengono differenze altamente significative nei vari studi utilizzando la interazione. Per cui volevo dire che ho qualche fiducia nell'osservare i dati dello studio policentrico sebbene io ritengo che vi sia un numero sufficiente di studi individuali che potrebbero essere esaminati da altri. Però penso che sarei favorevole a trascurare le analisi non fatte da me.*

### **Insorgenza di effetti "al giorno sette". Analisi alternative**

*Dr. SENTURIA: Sono d'accordo. Bisogna fare anche presente che l'applicante segnala una rapida insorgenza di effetti al giorno sette. E il cercare di integrare questi risultati nella analisi totale split plot mi pare che sia necessario.*

*Dr. OVERALL: La analisi del giorno sette vale per una rilevazione del giorno sette.....*

*Dr. SENTURIA: Si ma;.....*

consideration in the analysis – and incidentally, I would have stratified on those variables if I had been doing it, but I did not, one way to consider this is that the investigators are a random factor, and that we have here a collection of investigators who are psychiatrists who treat depressed patients, and they are selecting the kinds of patients that they are going to treat with this kind of drug, and that they differ a little bit. And they are going to differ when this drug is on the market. So we might consider this to be a mixed model type analysis, and look at the interaction of the studies, treatment interaction, as narrow term. I did that just with the unweighed means type thing from the Table 2 that was in there, to meet the question of what would happen if you included Shopsin and Gershon, and put the whole works in. And you get very highly significant differences across the studies using the interaction as a narrow term. So I just wanted to say that I feel some confidence in looking at the composite data myself, although I think there are enough individual studies that have been pointed out that other people can look at those. But I do think that I would be in favor of disregarding the analyses that I would not do.

Dr. SENTURIA: I agree with your remarks. It should be recalled also that the applicant is claiming early onset at day seven, also. And to try to integrate those results, then, into the overall split plot analysis, I think is necessary, also.

Dr. OVERALL: Well, the day seven analysis is for a day seven claim, I would think.

Dr. SENTURIA: Yes, but – –



*Dr. McNAIR: I dati dello studio policentrico dovrebbero dare dei buoni risultati per la analisi del giorno sette, perché al giorno sette non vi è quasi tasso di interruzione del trattamento.*

*Dr. SENTURIA: Si è vero.*

*Dr. NEWTON: Il tasso di interruzione però aumenta rapidamente dopo. Più pazienti di placebo rinunciano, per via della mancanza di efficacia, man mano che si va avanti.*

*Dr. SENTURIA: Penso che la diapositiva che vi ho mostrato indica che il tasso di interruzione è più sostanzioso al giorno 21.*

*Penso che si possano raggruppare i dati dalla maggior parte degli studi dal giorno zero al giorno ventuno.*

*Penso che ciò vi darebbe una analisi adeguata.*

*Dr. RAPOPORT: Volevo chiarire questo punto. Lei ha detto che aveva visto delle analisi preliminari con il nuovo raggruppamento di dati suggerito dalla Dr.*

*Kessler? ha suggerito due modi alternativi di raggruppamento per ottenere una analisi composita.*

*Uno era di includere gli studi di Gershon e di Hin e l'altro era di escluderli e di escludere anche quello di Fabre. Vi sono delle analisi disponibili con una di queste due alternative?*

*Dr. SENTURIA: Non credo. Forse Barbara Gunther può risponderle.*

*Ms. GUNTHER: Abbiamo una rianalisi del policentrico meno Fabre per un periodo di 28 giorni, che continua ad avere qualche squilibrio. Abbiamo altresì rianalizzato il sub- insieme di sei degli studi, come da lui suggerito, il 544, 593, 609, 616, 617 e 701 per un periodo di 21 giorni, dove le interruzioni non sono sostanziali. Abbiamo incluso anche il sesso nel modello, ed il sesso non pare essere importante, nè giocare un ruolo per le interazioni del trattamento. In sostanza le nostre comparazioni accoppiate delle analisi del punto finale e dei punti intermedi*

*Dr. McNAIR: The composite data should give out very good data for a seven day analysis, because there is almost no drop out rate at seven days.*

*Dr. SENTURIA: That is right.*

*Dr. NEWTON: The drop out rate, though, goes up rather rapidly after that. More placebo patients drop out, again, because of lack of efficacy as you go along.*

*Dr. SENTURIA: Actually, I think that the slide I showed there indicates that the drop off rate is more substantial at day 21. I am willing to say that you could go ahead and pool the data from most of the studies over day zero to 21. I think that would give you adequate analysis.*

*Dr. RAPOPORT: I wanted to clarify this. Did I hear you say that you had seen some preliminary analysis with the re-pooling of data suggested by Dr. Kessler? She suggested two alternate ways of pooling to get a composite analysis. One was including the Gershon and Hin studies, or else leaving those out and leaving out the Fabre studies also. Is there analysis with either of these two alternatives available?*

*Dr. SENTURIA: I do not believe so. Barb Gunther can speak to that.*

*Ms. GUNTHER: We have a reanalysis of the composite minus Fabre over a 28-day period, which still would have some imbalance. We have also reanalyzed the subset of six of the studies, as I believe he suggested, 544, 593, 609, 616, 617, 701, over 21-day period, where the drop outs are less substantial. We have also included sex in the model, and sex does not seem to be important, and there is no sex by treatment interactions. Basically, our endpoint and our over time analyses pair-wise comparisons*



*presentano una tendenza alla concordanza.*

*Dr. RAPOPORT: Anche escludendo il Fabre, l'efficacia sembra rimanere la stessa?*

*Ms. GUNTHER: Sì.*

*Dr. MAC NAIR: Ma non soltanto meno Fabre, ma anche meno l'altro studio? Quando ne avete solo sei, avete eliminato gli studi che presentavano una grande violazione del protocollo, come ha detto la D.ssa Kessler?*

*Ms. GUNTHER: Credo che tutto quello che è stato incluso è costituito da studi che non hanno avuto gravi violazioni.*

*Dr. KESSLER: Non so a quali sei lei si stia riferendo. Io non ho visto quella analisi.*

*Ms. GUNTHER: Lo so, ma ho letto i numeri, 544, 593, 609, 616, 617 e 701.*

*Toglie Trapp e Fabre e due degli altri studi che avevano risultati che potevano essere osservati per i 28 giorni.*

*Dr. KESSLER: Quali altri due sono stati tolti? Lei ne conosce i nomi? Io non ho i numeri nel mio elenco.*

*Ms. GUNTHER: Non lo so.*

*Dr. SENTURIA: Vuole rileggere quei numeri, Barbara, dato che io ho solo i nomi degli Autori?*

*Ms. GUNTHER: 544*

*Dr. SENTURIA: Questo è il Tuason-Escobar*

*Ms. GUNTHER: 593*

*Dr. SENTURIA/Agallianos*

*Ms. GUNTHER: Il 609 è Small, il 616 Feighner. E il 617?*

*Dr. SENTURIA: Coleman.*

*Ms. GUNTHER: 701 è Escobar. Questi sono stati rianalizzati sulla base detta, più che per voler dare una risposta ai quesiti statistici. Ma il significato comunque è positivo a favore del trazodone e della imipramina nei confronti del placebo.*

tend to agree.

*Dr. RAPOPORT: Minus Fabre, the efficacy holds up in the same general way?*

*Ms. GUNTHER: Yes.*

*Dr. McNAIR: Is that not only minus Fabre, but minus the other study? When you got down to six, is that culling out the studies that had a serious protocol violation, as indicated by Dr. Kessler?*

*Ms. GUNTHER: I believe everything that is included in there are ones that she would not say have serious violations.*

*Dr. KESSLER: I do not know which six you are referring to. I have not seen that analysis.*

*Ms. GUNTHER: I know, but I just read the numbers, 544, 593, 609, 616, 617, and 701. It takes out Trapp and Fabre and two of the other studies which would have results that could be looked at over 28 days.*

*Dr. KESSLER: Which other two were taken out? Do you know the names? I do not have the numbers in my list.*

*Ms. GUNTHER: I do not know.*

*Dr. SENTURIA: Do you want to read the numbers again, Barbara, because, I have the names?*

*Ms. GUNTHER: 544.*

*Dr. SENTURIA: That is Tuason-Escobar.*

*Ms. GUNTHER: 593.*

*Dr. SENTURIA: That is Agallianos.*

*Ms. GUNTHER: 609 is Small, 616 is Feighner. 617?*

*Dr. SENTURIA: Coleman.*

*Ms. GUNTHER: 701 is Escobar. Those were reanalyzed on that basis, more just to answer the statistical questions. But the significance is still good in favor of trazodone and imipramine over placebo.*



*Dr. KESSLER: Ha incluso Fabre, Feighner, Coloman ed Escobar...*

*Ms. GUNTHER: Fabre non è incluso*

*Dr. KESSLER: Fabre non è incluso. Small?*

*Ms. GUNTHER: Small è incluso.*

*Dr. KESSLER: Non so se sono d'accordo con il policentrico Small.*

*Vi sono state delle obiezioni allo studio di Fabre di cui ho già parlato. Gravi violazioni di protocollo.*

*Ms. GUNTHER: Ho dimenticato quel che lei ha detto.*

*Dr. KESSLER: Beh, prima di tutto, soltanto otto su ventotto soggetti hanno finito lo studio. La maggior parte di questi era nel gruppo del Trazodone. Quasi nessun altro è stato in grado di finire lo studio. Sui dati grezzi risultava che diversi pazienti furono in un primo tempo diagnosticati come depressione neurotica, e reazione depressiva, e le diagnosi furono poi cambiate in depressione endogena. Vi furono infine diversi casi senza wash out con placebo.*

### **Problema del "wash out"**

*Ms. GUNTHER: Credo che il problema del wash out.....*

*Dr. NEWTON: Ne ho parlato con il Dr. Small. Penso ve ne siano stati due od al massimo tre. Ve ne sono stati alcuni che hanno avuto due giorni di placebo invece di tre, oppure veramente tre?*

*Dr. KESSLER: No, non ve ne sono stati tre. Quando parlo di non rispetto, intendo dire meno di tre giorni di wash out con il placebo.*

*Dr. NEWTON: Come ho detto io. Ecco perché gliene ho parlato e glielo ho chiesto. Le date in cui il farmaco viene ordinato non corrispondono alle date in cui il*

*Dr. KESSLER: That included Fabre, Feighner, Coleman, Escobar.*

*Ms. GUNTHER: Fabre is not included.*

*Dr. KESSLER: Fabre is not included. Small?*

*Ms. GUNTHER: Small is included.*

*Dr. KESSLER: I do not know whether I would agree with that Small composite.*

*There were some objections to the Small study that I outlined before, which were serious protocol violations.*

*Ms. GUNTHER: I forgot what you said.*

*Dr. KESSLER: Well, first of all, only eight of twenty-eight subjects managed to finish the study. Most of them were in the trazodone group. Hardly anyone else was able to stay in the study. On the raw data, there were several patients who were originally diagnosed as neurotic depression and depressive reaction, crossed out diagnoses, changed to endogenous depression. Also were several instances of no placebo wash out.*

*Ms. GUNTHER: I believe the wash out problem --*

*Dr. NEWTON: I talked to Dr. Small about that. I think there were probably only two or at the most three. Were there a number of them that you said had two placebo days rather than three, or actually three?*

*Dr. KESSLER: No, there were not three. When I say non adherence, I mean less than three days of placebo wash out.*

*Dr. NEWTON: That is what I said. That is why I talked to her and asked her about it. The dates when the drug is ordered are not*



*farmaco inizia ad essere somministrato, perché va in farmacia, e occorrono uno o due giorni prima che il farmaco torni indietro. Sono stati in effetti tre giorni con il placebo.*

*Dr. KESSLER: Allora il registro della terapia non tiene conto di una cosa del genere?*

*Dr. NEWTON: La registrazione delle medicazioni indica la data in cui è stata fatta la ordinazione.*

*Ovviamente ciò è successo perché qualcuno ha visto i dati ed ha insistito che quella era la data in cui ebbe inizio. Le ho già posto specificatamente questa domanda. Le ho parlato specificatamente del fatto che sembravano essere due giorni. Lei è tornata a rivedere i dati e ha detto di no, che in effetti i pazienti sono stati per tre giorni sotto placebo.*

*Dr. KESSLER: Ci sono stati più giorni, ma non sono stati registrati. È così?*

*Dr. NEWTON: Beh, si tratta del modo in cui è stato registrato.*

*Poiché è stato segnalato che hanno cominciato il giorno in cui il farmaco è stato ordinato. Ma questo viene mandato alla farmacia, viene imballato e così via, ed infine arriva nelle corsie.*

*Per cui vi è un giorno in più.*

*Dr. KESSLER: Stavo esaminando le date. Non sono state fornite in tutti i casi. Stavo esaminando le date per quanto riguarda il giorno del ricevimento del farmaco da parte del paziente, sul registro della terapia. Ed anche leggendo i riassunti dei pazienti, in uno dei pazienti del Dr. Small, è stato notato che quel paziente non aveva avuto un wash out con placebo di almeno tre giorni.*

*Dr. NEWTON: Come ho detto, ritengo che vi siano probabilmente tre casi nei quali ciò si è verificato, non un gran numero.*

*Di questi, penso che due o tre erano in ospedale per*

the dates when the drug starts, because it goes down to the pharmacy, and it is a day or so later before the drug comes back.

They were actually three days on placebo.

Dr. KESSLER: Then the medication record would not show this?

Dr. NEWTON: The medication record would show the date that it was ordered.

Evidently, this came because someone looked at the data and insisted that that be the date to go down there, the date it was ordered rather than necessarily the date it was started. I asked her specifically this question. I talked to her specifically about seemingly it would be two days. She went back and reviewed them and said, no, actually they were on it three days.

Dr. KESSLER: They were on it more days, but it was not recorded. Is that correct?

Dr. NEWTON: Well, the way it is recorded, okay? Because they are reported as having started on the day the drug was ordered. But this goes down to the pharmacy, it is packaged and everything, and it comes up later to the ward. So there is actually an extra day in there.

Dr. KESSLER: I was just looking at the dates. It was not provided in all cases. I was looking at the dates that they have down there that the medication was received by the patient, on the medication record. And also, just reading in the narrative summaries of patients in one of Dr. Small's patients, it was noted that this patient did not have at least a three-day placebo wash out.

Dr. NEWTON: As I say, I think there are probably three cases or so where this may have occurred, not, as I think before, a large number of them. Out of those, I think two or three of them were in a hospital for several



*diversi giorni prima di cominciare.*

*Dr. MURPHY: Ho sentito che non vi sono state interazioni di trattamento per sesso. Avete preso in considerazione l'età?*

*Ms. GUNTHER: Non in quello.*

### **Maggiore tolleranza di trazodone vs triciclico; suo più elevato indice di significatività nei pazienti anziani**

*Dr. MURPHY: Dr. Senturia, lei stava dicendo in effetti che dai dati che ha esaminato vi erano delle prove di interazione per quanto concerne il trattamento per età? O lei sollevava questa possibilità?*

*Dr. SENTURIA: In effetti sollevavano la possibilità fondata sulla analisi preliminare degli studi di Feighner e di Fabre. Questo è quanto ho potuto rilevare. Cercando di fare quella analisi congiunta, essa sottolineava uno dei punti della Dr. Kessler. In uno di questi studi, quello di Fabre mi pare, la distribuzione per età dei pazienti è nettamente a favore dei giovani. Se voi cercate di analizzare la risposta a fronte dell'età per tutti i pazienti, vedrete che il 30 per cento dei pazienti hanno meno di 30 anni, ed il resto ha più di 30 anni, con il risultato che se voi cercate di fare una correlazione, non ne ricavate nulla. Ma se voi dividete i dati e esaminate solo i pazienti giovani, ottenete una buona correlazione tra il cambiamento nel punteggio totale HAM-D e l'età. E ne ottenete un'altra per i pazienti che hanno più di 30 anni. O penso di aver detto 34 quando ho fatto l'analisi. Io credo che bisognerebbe dedicare altro tempo allo studio dell'età.*

*Ms. GUNTHER: Credo che in tutti gli studi la distribuzione dell'età sia stata normale. Fabre è stato uno degli studi in cui vengono curati i pazienti più giovani, per cui, se prendete Fabre e Feighner e li*

*days before they went on.*

*Dr. MURPHY: I just heard there were not sex by treatment interactions. Did you look at age by treatment also in that?*

*Ms. GUNTHER: Not in that one.*

*Dr. MURPHY: Dr. Senturia, were you suggesting that there were in fact, from the data you reviewed, some evidence for age treatment interactions? Or were you just raising that question?*

*Dr. SENTURIA: I was really raising the question, based on the preliminary analysis of the Feighner and the Fabre studies. That was all I had time to put together and to see. Again, in trying to do that combination analysis, it pointed up a concern that Dr. Kessler raised. In one of these studies, I think it is the Fabre, the distribution of age of the patients is quite heavily skewed in younger ages. If you just try to analyze the response versus age over all the ages of the patients, you find out that 30 percent of the patients are younger than 30, and the remainder are older than 30, with the result that if you just try to compute a correlation coefficient, you do not find anything. But if you split up the data and just examine those patients who are young, you get a nice, almost significant correlation between change in total HAM-D score and age. And you also get another one for patients who are older than age 30. Or I guess I said 34 when I did the analysis. What it suggests to me is that a more detailed look needs to be done for age.*

*Ms. GUNTHER: If I may, over all the studies, basically, the age distribution was normal. And Fabre was one of the studies and he does tend to treat a younger population. So when you take Fabre and Feighner and put*



*mettete insieme, forse ottenete qualche cosa di significativo per quanto concerne l'età.*

*Ma in linea generale io non ho esaminato questo aspetto sebbene io abbia un paio di analisi preliminari che sembrano indicare che l'età non sia troppo importante per la maggioranza degli studi.*

*Dr. GERSHON: Ci sono dei dati che non danno una risposta completa a quello che lei dice. Si tratta dello studio condotto dal Dr. Jarvi, l'unico su pazienti esclusivamente anziani, tutti con età oltre i 65 anni. I dati non sono diversi; cioè ci sono gli effetti del farmaco, e quelli del placebo; ed in questo caso vi è una differenza molto significativa negli effetti collaterali tra il farmaco sperimentale ed il tricyclic.*

#### **Analisi su variabili singole o su gruppi di variabili?**

*Dr. CAMP: Altre domande o commenti sulle analisi statistiche?*

*Dr. MURPHY: Per tornare al punto circa la perdita con il procedere del tempo nel numero di soggetti, dobbiamo ricordare che se anche ciò rende l'analisi statistica più difficile, tuttavia la perdita che si verifica nel gruppo del placebo in un certo senso dimostra la efficacia del farmaco di base.*

*Dr. SENTURIA: Sono d'accordo. È difficile quantificarla, comunque.*

*Dr. MURPHY: Certamente rende la quantificazione più difficile ma deve essere considerata nella valutazione finale del farmaco, in modo da essere coerente con la direzione dei risultati di base. Una cosa che lei ha detto prima per quanto riguarda i criteri, non mi è riuscita del tutto chiara. Forse non ho capito bene. Ma una delle prime cose che lei ha detto è stata che vi sembrava essere una carenza di definizione nei criteri di miglioramento.*

them together, you might get something significant with age. But, in general, I have not looked into that, although I do have a couple of preliminary analyses that seem to indicate it is not too important over the majority of the studies.

Dr. GERSHON: There is the piece of data, which does not fully answer your point, that is, the study on the elderly age group done by Dr. Jarvi alone, that is, where they are all over 65. The data does not come out any different. That is, you get drug effects, placebo. And in this case, there is a very significant difference in side effects between experimental and tricyclic.

Dr. CAMP: Other questions or comments on the statistical analyses?

Dr. MURPHY: Just again to go back to the point about the loss over time of the subjects, even though it makes for much more difficult statistical analysis, we have certainly talked here before about the basic point of loss occurring in the placebo group as being, in a sense, evidence for efficacy of the basic drug.

Dr. SENTURIA: I agree. It is hard to quantify, though.

Dr. MURPHY: Yes, it makes quantification more difficult, but it has to be read into the final view of the drug that that would be consistent with the direction of the basic findings. One thing you mentioned earlier in terms of setting criteria would seem to suggest that the company had not set adequate criteria for change. And I was not sure what you were referring to. Maybe I am not quoting you correctly. But one of the first things you said was that there seemed to be a lack of definition in criteria for improvement.



*Io pensavo alla riduzione del 50% dei punteggi HAM-D.*

*Dr. SENTURIA: Quel che sto cercando di dire, se ho ben capito la sua domanda, è che si tratta di un problema di impostazione.*

*È un problema che va risolto prima che la prima pillola sia assunta dal primo paziente. Se voi volete misurare la depressione di HAMILTON in questi pazienti e volete aggiungere tutti quei punteggi ed ottenere un totale, quali modificazioni postuliamo che si debbano riscontrare in termini quantitativi (finale meno basale) per essere autorizzati a dichiarare che il trattamento ha un effetto significativo sulla situazione depressiva del paziente?*

*Il ricercatore pretende una riduzione del 15 percento del valore medio, o una riduzione di 1/2 nella deviazione standard del punteggio della Hamilton D. nel paziente?*

*Sono problemi di questo tipo che i ricercatori debbono tenere presente. Non dico che sia una cosa facile. Non è facile farla per una variabile, figuriamoci per 50 o 150 variabili.*

*Tutto questo ci propone il problema: tutte queste variabili debbono essere analizzate come unità singole o debbono essere raggruppate?*

### **Significato clinico della significatività statistica**

*Dr. MURPHY: Voglio capire bene. Lei considererebbe una diminuzione del 50% nella scala di depressione di Hamilton, come soddisfacente per i suoi criteri, è così?*

*Dr. SENTURIA: No. Se si considera una riduzione del 50%, noi dobbiamo anche dire quale proporzione di pazienti (trattati con il farmaco) è necessario vedere oltre e sopra a quella che si verifica (nei pazienti trattati) con il placebo che dimostrano pure una*

I was particularly thinking about the 50 percent HAM-D change.

Dr. SENTURIA: What I am trying to say, if I understand the question, is that it is a design question. It is a question that ought to be answered before the first pill was taken. That is, if we are going to measure Hamilton depression in these patients and we are going to sum up all the scores and get a total, how much of a change do we have to see, final minus baseline, for us to declare that the treatment is having a significant effect on the patients' depression scores. Does the investigator want to see a 15 percent reduction in the mean value? Or does the patient want to see a reduction of one and a half standard deviations of the Hamilton-D score? This is the sort of thing that I think investigators have to grapple with. I am not saying it is an easy thing to do. It is certainly not easy to do for one, and it is no easier for 50 or 150 variables. I think this would impinge upon considerations of whether all these variables really ought to be analyzed as individual units or not, or whether they ought to be pooled together.

Dr. MURPHY: Let me just make sure. You would consider taking a 50 percent decrease in the Hamilton depression scale, total Hamilton, as exactly meeting your criteria, would you not?

Dr. SENTURIA: No. If you look at 50 percent reduction, you could also say what proportion of patients we want to see over and above what occurs in placebo that



riduzione del 50% nel totale della Hamilton - D ok?  
La domanda sussiste. Voi contate il numero dei  
pazienti che presentano una certa risposta. Bene, se il  
5% presenta questa risposta, siete autorizzati a dire  
che è più efficace del placebo, laddove questo può dare  
una analoga risposta? No. Dovete ancora stabilire  
quale differenza sia clinicamente significativa.

Dr. WORRAL: Posso fare un commento? Certamente  
la ragione per la inclusione della imipramina come  
controllo positivo è di far fronte a quel problema,  
perché io non credo che nessuno attorno a questo  
tavolo sia pronto a rispondere alla sua domanda  
direttamente, circa quale percentuale di  
miglioramento sia necessario riscontrare. Se vediamo  
la stessa dimensione di miglioramento con il  
trazodone come la vediamo con l'imipramina, che  
oggi viene legalmente considerata come un farmaco  
efficace, è il paragone ciò che è importante, e non  
tanto la cifra in assoluto.

Dr. SENTURIA: Sono d'accordo, ma mi pare che  
questo sia un tipo di discorso da fare a posteriori. Se  
vogliamo ad un estremo, lei potrebbe dire, che se - ad  
esempio - con la imipramina noi riscontriamo lo  
0,0553 per cento dei pazienti che presentano una  
riduzione del 50%, e con il trazodone ne riscontriamo  
lo 0.0555; questa è una differenza statisticamente  
significativa. Ma che vuol dire clinicamente? Non lo  
so.

Dr. CAMPBELL: Non ho ben capito. Mi è sfuggito  
qualcosa dallo studio di Goldberg. Vi è stata una  
grossa risposta con il placebo sull'Hamilton, mi pare  
il 51% e sul farmaco in esperimento il 70 per cento. È  
quanto è stata con la amitriptilina? mi è sfuggito.

Dr. KESSLER: Una riduzione del 50%.

exhibit a 50 percent reduction in a  
Hamilton-D total. Okay? The question still  
remains. You are counting up numbers of  
patients who are exhibiting a particular  
response. Well, if five percent exhibit the  
response, are you going to say that is  
better than placebo, where it may be one?  
Okay? You still have to define what  
difference is clinically significant.

Dr. WORRAL: May I comment? Surely, the  
reason for including imipramine as a  
positive control is to attack that problem,  
because I do not know that anyone around  
this table is prepared to answer your  
question directly, as to what percentage of  
improvement they want to see. Surely, if we  
see the same broad improvement in  
trazodone as we see imipramine, that is  
currently legally regarded as an effective  
drug, that comparison is what is important,  
rather than the absolute figure.

Dr. SENTURIA: I agree, but I take the view  
that that is an a posteriori type of argument.  
If you want to carry that to an extreme, you  
could say, well, under imipramine, we see  
.0553 percent of the patients showing a 50  
percent reduction, and under trazodone, we  
see .0555, and that is a statistically  
significant difference. What does it mean,  
clinically? I do not know.

Dr. CAMPBELL: I did not quite understand, I  
missed something from the Goldberg study.  
There was a high placebo response on  
Hamilton, I think 51 percent, and on the  
investigational drug, 70 percent. And what  
was it on amitriptyline? I missed that.

Dr. KESSLER: It had a 50 percent reduction.



## **Difficoltà discriminative nei casi di mix di agitazione e ritardo psicomotorio**

*Dr. CAMP: Altre domande per il Dr. Senturia?*

*Abbiamo interrotto la discussione precedente un pò presto.*

*Penso che il Dr. Kane avesse un commento da fare.*

*Dr. KANE: La mia domanda ha avuto già la sua risposta.*

*Dr. CAMP: Abbiamo chiarito il punto della Dr. Kessler circa la diagnosi? Voi volevate un foglio.*

*Dr. NEWTON: Per rispondere alla sua domanda, non abbiamo controllato le voci con l'asterisco. Il controllo è stato solo sul profilo dei sintomi.*

*D.ssa KESSLER: Per cui quei nove non erano necessari.*

*Quei nove sintomi non erano sintomi richiesti.*

*Dr. NEWTON: Non erano richiesti nel senso che non abbiamo chiesto che fossero controllati. L'unico controllo è stato questo. E penso che se guardate questo, osservando i criteri diagnostici, o il DSM-3 troverete che questi sono tutti pazienti profondamente depressi nel loro primo profilo, la SCI.*

*Forse questo vi darà un'idea migliore. Osservando per esempio lo studio di Feighner, il 100% dei pazienti avevano 14 o più sintomi. Se osservate lo studio policentrico, il 95% dei pazienti in tutti i tre gruppi di trattamento avevano 4 o più dei seguenti sintomi: una storia di precedenti episodi depressivi endogeni, la coscienza di essere depressi, la perdita del senso del piacere, ansia o apprensività, una espressione del viso triste, un comportamento gestuale limitato. Il 95% dei pazienti aveva due o più dei seguenti sintomi: problemi di sonno, perdita di appetito, disturbi fisici,*

*Dr. CAMP: Any other questions for Dr. Senturia? Now, we stopped the previous discussion a little bit early. I believe, Dr. Kane, you had some comment that you wanted to make.*

*Dr. KANE: That question was answered.*

*Dr. CAMP: Did we clarify Dr. Kessler's questions about the diagnosis? You gentlemen were looking for a sheet.*

*Dr. NEWTON: In answer to your question, we did not check on the starred items. The check was only on the symptoms profile.*

*Dr. KESSLER: So those nine were not required. Those nine symptoms were not required symptoms.*

*Dr. NEWTON: They were not required in the sense that we did not ask them to check them off. The only check-off was this one. And I think, though, that if you will look at this, again looking through the diagnostic criteria, or DSM-3, these would all be severely depressed patients in their first profile, the SCI. Maybe this would give you a better idea. Looking, for example, at Feighner's study, 100 percent of the patients had 14 or more of the symptoms in that study. If you look at the composite study, 95 percent of the patients in all three treatment groups had four or more of the following symptoms: history of previous depressive manic episode, awareness of being depressed, loss of feeling of pleasure, anxious or apprehensive, dejected facial expression, limited gestural behavior. And 95 percent of the patients had two or more of the following symptoms: sleep problems, loss of appetite, physical*



*perdita o diminuzione d'interessi sessuali. Il 90% dei pazienti aveva due o più di questi sintomi: pensieri suicidi, senso di colpa, preoccupazione con idee morbose, espressione di disperazione. Il 90% dei pazienti aveva due o più dei seguenti: incapacità di prendere delle decisioni; incapacità di portare avanti la normale routine, difficoltà di concentrazione, senso di incapacità. Il 90% dei pazienti aveva uno o più dei disturbi psicomotori come lentezza di movimenti, lentezza nell'eloquio ed agitazione.*

*Dr. KESSLER: Molte grazie. Ho una domanda. Forse lei mi potrà rispondere. Sono un pò perplessa circa quella scala; mi chiedo cioè se c'è stato dell'addestramento su come usare questa scala, perché ho notato che alcuni ricercatori di quella ultima categoria che lei ha menzionato, segnalavano come presenti contemporaneamente sia la agitazione motoria che la lentezza motoria. Mi può spiegare questo fatto?*

*Dr. FEIGHNER: Posso spiegarlo io. Questo è un problema che ho cercato di chiarire da molto tempo. Se lei osserva quei casi, forse molti dei miei hanno un mix su quel punto.*

*Dr. KESSLER: Io non ho rilevato una cosa del genere nei suoi casi.*

*Dr. FEIGHNER: Li vedrà perché ve ne sono alcuni che io ho inserito appositamente sul misto e sull'Hamilton, perché è possibile, almeno nella nostra esperienza clinica, che il paziente possa avere una chiara lentezza psicomotoria ed allo stesso tempo una sensazione di agitazione. Dipende anche da quando li si osserva. Alcuni pazienti la mattina sono immobili; stanno seduti senza muoversi. Li osservate tre o sei ore più tardi, e allora sono agitati e sono anche più irritabili.*

complaints, loss or diminution of interest in sex. And 90 percent of the patients had two or more of these signs: suicidal thoughts, expressions of guilt, preoccupation with morbid ideas, expressions of hopelessness. And 90 percent of the patients had two or more of the following: inability to make decisions, inability to carry through normal routines, difficulty in concentrating, or feelings of helplessness. And 90 percent had one or more of the psychomotor disturbances, such as slowness in movement, slowness in speech, and agitation.

Dr. KESSLER: Thank you very much. I have one question about that. You may be able to clear it up. It is kind of confusing to me. On that scale, I am wondering if there was any training in how to use that scale, because I noticed some of the investigators, on that last category that you mentioned, would mark as present both motor agitation and motor retardation at the same time. Do you have any explanation for that?

Dr. FEIGHNER: I do. This has been a point that I have been trying to make for a long time. If you look at those cases, probably more of my cases will have mixed on there.

Dr. KESSLER: I did not find that in your cases.

Dr. FEIGHNER: You will, if you did not, because there were a few of them that I put on there purposely on the mixed or even on the Hamilton, because it is possible, at least in our clinical experience, that the patient can have overt psychomotor retardation and with that, some concomitant sensation of agitation. And also it depends upon when you look at them. Some patients in the morning will absolutely be immobile. They will sit there and they will just be hardly moving. You look at them three hours later, and they are agitated and they are more irritable. I



*Penso che ciò avvenga su una base di continuum. Forse non si è verificato nel mio studio. Ma potrebbe essersi verificato, perché ci sono momenti nei quali io sento clinicamente che possano esistere. In alcuni di questi studi siamo obbligati a prendere una decisione concernente la definizione diagnostica tra una depressione agitata o un ritardo psicomotorio. Se si deve assumere una decisione del genere, si sceglie in base al quadro predominante.*

*Dr. KESSLER: Sono d'accordo che vi è una modificazione nel quadro, e che si può osservare una cosa in un momento ed un'altra in un altro momento. Ma qui si è verificata nel corso della stessa intervista. D'accordo, può succedere, ma è molto raro. Siete d'accordo che è raro in una unica intervista?*

*Dr. FEIGHNER: Sono d'accordo che è raro in una unica intervista. Quello che non so è se il ricercatore ha considerato che conosceva il paziente e che lo aveva in osservazione per un certo tempo, e che in quel particolare giorno aveva visto il paziente 30 minuti prima scagliarsi molto agitato contro le infermiere o contro un altro paziente, e poi durante la intervista sedere lì virtualmente immobile. Una cosa del genere può succedere.*

*Dr. GERSHON: Penso che questo problema sia stato affrontato meglio ora che con la RDC, dove questa anomalia comportamentale era considerata in un unico item, che comporta solo una risposta con un sì o un no e non era valutata quindi separatamente.*

*Dr. KESSLER: Disturbi motori. Sono d'accordo.*

*Dr. GERSHON: La nostra terminologia è poco buona.*

*Dr. KESSLER: Sono d'accordo che può essere incluso come parametro singolo. Ciò mi preoccupava perché mi ponevo degli interrogativi circa la familiarità di una persona con la scala e la classificazione, perché queste separano sia il ritardo motorio che il ritardo*

suspect that is on a continuous basis. So maybe it did not occur in mine. But I can easily see that it could have occurred, because there are times when I feel clinically those can be existing. Now, in some of the studies where we are forced to make a decision between saying is this predominantly an agitated depression or a psychomotor retardation, where you have to make one of those decisions, then you pick the predominant cluster.

*Dr. KESSLER: I agree that there is a change in picture, and you can see one at one time and one at another. But this was on the same screening interview. I agree that it can happen, but it is very unusual. Would you agree that it is unusual during a single interview?*

*DR. FEIGHNER: I would agree that it is unusual in a single interview to see both. What I do not know is whether or not the investigator was taking into account that he knew that patient and had been observing that patient for the some time, and on that particular day, had seen the patient maybe 30 minutes earlier exploding at the nurses or at a staff or a patient member, very agitated, then, when the interview was done, sitting there virtually immobile. I could see how it could happen.*

*Dr. GERSHON: I think this issue is in fact addressed better than we addressed it in the RDC, whereby, say, this sort of abnormality is one item. It is not rated separately in that one item, that is, disturbances of this, yes or no.*

*Dr. KESSLER: Motor disturbances. I agree.*

*Dr. GERSHON: Our wording was bad.*

*Dr. KESSLER: I agree with you that you can include that as one item. It just concerned me because I was wondering about a person's familiarity with the scale and rating it, because they separate both motor retardation and psychological retardation,*



*psicologico, pensieri lenti e movimenti lenti.*

*E i pazienti erano classificati simultaneamente agitati e dai movimenti lenti, nella stessa intervista.*

*Dr. GERSHON: Penso che ciò sia una sintesi della nostra globale conoscenza del paziente, piuttosto che il momento X del contatto.*

*Dr. KESSLER: Non si tratta di un'unica intervista?*

*Dr. GERSHON: Esattamente, come diceva il Dr. Feighner, forse hanno usato tutto il loro input sul paziente. Ecco perché è una voce parametrica poco buona, così come è presentata sulla scala. La RDC ha eliminato questa possibilità di confusione.*

*Dr. FEIGHNER: Per rispondere alla Sua domanda io non so per certo quale sarebbe stato il mio pensiero nei confronti di un altro ricercatore che avesse mostrato entrambi i termini simultaneamente. Ciò che semplicemente le fornirò, Dr. Kessler, è quello che sarebbe stato il mio pensiero se avessi avuto questi dati in una intervista di entrata. Lei ha ragione per quanto concerne le definizioni operative e di protocollo procedurale su quale definizione dare quando un sintomo è presente.*

*Questo problema ci ha concettualmente impegnati alquanto in uno studio precedente. Credo che ci sia una certa differenza quando il ricercatore è in possesso o meno di una solida sensibilità sulla validità dell'indice di valutazione. Sono d'accordo con lei.*

*Dr. CAMP: Dr. Campbell, aveva un'altra domanda?*

*Dr. CAMPBELL: Mi chiedevo, per la SCI, la voce 9 "autodisistima" è piuttosto bassa sia per i pazienti interni che esterni.*

*E quale era il rapporto con la voce 12 di Hamilton, quella della "mancanza di valore"?*

*Dr. NEWTON: Non è stata fatta alcuna correlazione.*

*Dr. CAMPBELL: Nessuna?*

*Dr. NEWTON: Nessuna.*

slow thoughts and slow movements. And people were rated as having both agitation and slow movements, in the same interview.

Dr. GERSHON: I think that this is a composite of total knowledge of that patient, rather than perhaps the x time of the contact.

Dr. KESSLER: It was not during a single screening interview, then?

Dr. GERSHON: That is what I was saying. It may be, as Dr. Feighner says, they used their total input on the patient. That is why I think it is a bad item, the way it is presented in the scale. The RDC has eliminated this basis for confusion.

Dr. FEIGHNER: In answer to your question, I do not know for sure what would have been the thinking behind another investigator showing both of those at the same time. What I was just simply giving you, Dr. Kessler, is what my thinking would be, had I done that on an intake interview. I think again your point is well-taken in terms of operational definitions and of procedural protocol in terms of how you define when a symptom is present. This is something that we paid a fair amount of attention to in some earlier work. I think it does make a difference when people have a solid feeling for what the index of scoring something positive or not is. I think your point is well-taken.

Dr. CAMP: Dr. Campbell, did you have another question?

Dr. CAMPBELL: I was just wondering, it seems to me, on SCI, the self-depreciation item 9 is relatively low in both inpatients and outpatients, yes? And what was, then, the relationship of that to item 12, worthlessness, on the Hamilton?

Dr. NEWTON: No correlation was done.

Dr. CAMPBELL: There was not?

Dr. NEWTON: No.



*Dr. CAMPBELL: Era bassa anche quella?*

*Dr. NEWTON: Non lo so, perché non abbiamo fatto la correlazione.*

Dr. CAMPBELL: Was it also low?

Dr. NEWTON: I do not know, because we have not done the correlation.

---

## DISCUSSIONE CONCLUSIVA

### **Sulla dimostrazione di sicurezza ed efficacia del trazodone nelle indicazioni previste**

*Dr. CAMP: Nulla altro da dire? Passiamo alle domande che ci sono state fatte. Primo, i dati sono sufficienti per dimostrare la sicurezza e la efficacia per le indicazioni previste?*

*Se sì, questo Comitato può segnalare gli studi adeguati e ben controllati che costituiscono il supporto per ciascuna indicazione? E, in caso contrario, quali altre prove sono necessarie prima di raccomandarne la approvazione?*

*Dr. OVERALL: Dobbiamo considerare tutte le indicazioni insieme?*

*Non vi è problema.*

*Dr. CAMP: Io penso che abbiamo esaminato la prima domanda.*

*I dati sottoposti sono sufficienti per dimostrare la sicurezza e la efficacia per gli scopi previsti, oppure per una parte di essi?*

*Dr. McNAIR: È possibile considerare la depressione endogena o di pazienti ricoverati quale sottoinsieme e occuparci per primo di questo?*

*Dr. CAMP: Se così desidera.*

*Dr. McNAIR: Desidero fare un commento allo studio policentrico.*

Dr. CAMP: Is there further discussion? Well, would the Committee like to try to address the questions posed for us? Let me read those. First of all, are the data submitted sufficient to demonstrate safety and effectiveness for the claimed indications? If so, can this Committee identify the adequate and well-controlled studies which support each indication? And if not, what further evidence is needed before approval could be recommended?

Dr. OVERALL: Do we need to take all indications at once? There is a little problem there.

Dr. CAMP: I think that maybe we should look at the first question: Are the data submitted sufficient to demonstrate safety and effectiveness for the claimed indications? Or some portion of that.

Dr. McNAIR: Can we take endogenous or hospitalized depression as a subset of that first?

Dr. CAMP: If you wish.

Dr. McNAIR: I want to make a comment about the pooled study. I am not bothered



*E qui non voglio ulteriormente rifarmi al problema della diagnosi. Penso si trattasse di pazienti depressi. Ma la cosa che mi preoccupa di più, è il fatto che secondo me nella ricerca policentrica manca un singolo studio che si possa reggere da solo. Prima di tutto le analisi finali sono estremamente piccole. Devo dire molto francamente che a questo punto sono alquanto perplesso circa la legittimità del raggruppamento delle analisi e poi, direi, di tutti i problemi. A me parrebbe opportuno che si faccia una ripulitura del pool delle analisi eliminando alcuni studi o singoli casi inaccettabili, come è stato già suggerito dalla Dr. Kessler e da altri, e successivamente focalizzando l'analisi sugli aspetti più importanti.*

*Avrei bisogno di ricevere maggiori dettagli sul materiale rielaborato e studiarlo veramente nei particolari prima di esprimere una opinione decisiva sullo studio policentrico.*

*Mi è sembrato di capire che questo è già stato fatto in gran parte o che è in via di svolgimento, e quindi non sarebbe un grosso inconveniente andare fino in fondo e avere un'ulteriore possibilità di fare un'analisi più approfondita.*

*Dr. CAMP: Lei propone forse che la domanda come appare formulata attualmente non possa essere approvata?*

*Dr. McNAIR: Per i depressi ricoverati o endogeni, non sono in grado di formulare un giudizio soltanto con gli elementi a disposizione a questo punto. Non mi sto riferendo agli studi sulla depressione nevrotica.*

*Dr. OVERALL: Si riferisce forse alla questione delle diagnosi e cioè che l'indicazione non debba essere approvata per i casi di depressione endogena?*

*Dr. McNAIR: No, non mi sto riferendo al problema della diagnosi. Riconosco che tali pazienti siano affetti da disturbi depressivi e accetto la diagnosi qualunque essa sia.*

any longer by the diagnostic issue. I think these were depressed people. But the thing that I am more concerned about is that I do not think there is a single study in the composite group that would stand on its own. In the first place, the ends are very tiny. I am, frankly, at this point, sort of confused by the pooled analyses, and then all the problems at this point. And what I like to see, I think, is a clean-up of the pooled analyses, based on culling out some of the unacceptable studies or cases within studies, as Dr. Kessler and others have suggested, and then focusing on major criteria. I would like to see more details about that resubmitted, to have a change to look at it and really study it in detail, before I could really reach any conclusion about the pooled group. It sounded to me like a lot of this has already been done or is in process, and that it would not be a big deal to carry that through, and have another chance to look at it.

Dr. CAMP: Are you proposing that the application as it stands not be approved?

Dr. McNAIR: For endogenous or hospitalized depression. I cannot judge the evidence on that at this point. I am not talking about the neurotic depression studies.

Dr. OVERALL: Are you talking about the diagnostic question as to whether the indication should not be approved for endogenous depression?

Dr. McNAIR: No, I am not raising a diagnostic issue. I am satisfied that these people are reasonably depressed and fit that criteria, whatever it is. I mean, they are



*Piuttosto intendo dire che si tratta di disordini da depressione maggiore. E sono convinto di essere abbastanza ragionevole.*

*Per quanto riguarda i pazienti che attualmente sono sottoposti ad analisi, penso che ci siano molti controlli di qualità che avrebbero dovuto essere eseguiti allo scopo di ridurre i dati finali che in pratica erano inclusi nella analisi di efficacia a termine per lo studio policentrico, in modo da presentare una relazione che valga la pena di addentare e analizzare.*

*Dr. MURPHY: La mia dichiarazione generale circa il pool delle analisi implicitamente indicava che non sostenevo la richiesta per i pazienti endogeni.*

*Io penso che se analizziamo più a fondo quanto avevo detto più avanti, qualcosa circa un qualche disordine misto di depressione primaria, una depressione maggiore, raggiungiamo una parte importante delle prove di ordine generale per la dimostrazione di efficacia. Volevo chiarire questo punto.*

*Contrariamente a quanto suggeriva lei, mi sembra che in fondo qui si stia discutendo..... Ebbene mi sembra che ancora non ci sia una mozione.*

*Dr. CAMP: No, non c'è stata una mozione.*

## **Questioni procedurali**

*Dr. MURPHY: Penso che sia assolutamente necessario chiarire preliminarmente alcune cose.*

*Occorre stabilire il modo in cui la Commissione debba procedere per raggiungere tali fini.*

*Personalmente, dopo averci pensato su questa mattina e giudicando che questo è ancora il punto fondamentale (se cioè si decide di accettare i piccoli studi individuali e - penso che questo sia il problema sollevato da te Doug) - credo che sia possibile prendere in considerazione un paio di piccoli studi,*

major depressive disorders. That, I am convinced, is fairly reasonable. It is just that the people who are now on the analyses, I think there are a lot of quality controls that should have been carried out to reduce the ends that were really included in the final efficacy analysis for the pooled group, in order to really present something that you can sort of get your teeth into and take a look at.

Dr. MURPHY: My general statement before about the pooled analysis more had to do with it not supporting the claim for endogenous patients. I think, too, that if we go to what I later said, something about some mixed primary depressive disorder, major depressive disorder in patients, that is an important part of the general evidence for efficacy. Just to clarify that one point. Counter to what you are suggesting, I guess we are really discussing - Well, I guess there is not a motion yet.

Dr. CAMP: No, there is no motion.

Dr. MURPHY: My initial thought was actually that there definitively is a need for clarification of a number of things. I think it is a question of how the Committee should proceed best in seeking that. My view, my individual view, after thinking about this this morning and hearing it is that still the basic points, if one is set to accept the individual small studies - I think that is the question you are raising now, Doug - can you take a couple of very small studies, with drop out



*con problemi di eliminazione dei dati e così via, e stabilire che essi sono i due studi, un minimo su cui possiamo lavorare senza tener conto o far ricorso allo studio policentrico globale, neppure usandolo come supporto secondario. In questo modo saremmo tuttavia ancora in grado di formulare affermazioni conclusive riguardo all'efficacia. Voglio prendere in considerazione questa possibilità che non ha avuto precedenti in questa sede. Penso che si sono due tipi di conseguenze.*

*Nel primo caso si dovrebbe procedere ad un riesame dopo un ulteriore lavoro sui dati (e mi sembra che tu stia suggerendo proprio questo e anche la Dr. Kessler). Un'altra possibilità sarebbe una approvazione provvisoria in attesa.....*

*Dr. McNAIR: L'una o l'altra.*

*Dr. MURPHY: Fondamentalmente, le conclusioni da noi raggiunte sono convalidate e non negate dal tipo di lavoro da svolgersi successivamente. Sulla base dell'analisi che ho fatto posso dire che le cose possono cambiare. Ma fondamentalmente sulla base dei dati che sono stati esposti e di ciò che ho visto io, prevedo che le richieste fondamentali di efficacia, comprese le richieste specifiche, saranno sostenute dalle analisi finali. Ma penso veramente che sia necessario che l'esecuzione di tali analisi venga richiesta, ivi incluse cose come l'interazione dell'età, i problemi collegati all'incidenza degli effetti collaterali, la correlazione tra le (indicazioni) richieste e lo studio dei pazienti particolari, e altri argomenti ancora. Questo è il modo in cui io procederei per arrivare a suggerire una qualche mozione di cui si potrà discutere fra poco.*

*Dr. McNAIR: L'una o l'altra certamente risponde a quanto cercavo di dire. Potremmo chiedere loro di ritornare qui davanti a noi oppure di dare approvazione in via provvisoria, fino al riesame da parte di un piccolo gruppo interno.*

problems and other things, and say that they are the two studies that we need as a minimum, without somehow using the composite pooled study, or using it as secondary level support, and still make some general statements for its efficacy. Let me just try this out as something that we have not really done here before. I think there are two kinds of outcomes.

One is to go towards resubmission after further work up of the data, which is what, I think, you are suggesting, and maybe what Dr. Kessler is suggesting. Another possibility would be to think about tentative approval, pending --

Dr. McNAIR: Either of those.

Dr. MURPHY: Essentially, the conclusions as we have them are substantiated and not negated by the further kind of work up. From the review I did, I see some possibility for things being changed. But I think basically, from the data presented and what I have seen, I would expect that the basic claims for efficacy, including the specific claims, would be supported by the final analyses. But I really think those analyses need to be required to be done, including things like the age interaction, issues about the incidence of side effects, some correlation between claims and investigation of specific patients, other issues. That is the general way I would proceed in suggesting some sort of motion to be maybe talked about in a minute.

Dr. McNAIR: Either of those would certainly meet the intent of what I was trying to say. Either we would ask them to come back before us here or give tentative approval, pending reanalysis and inspection by a small in-house group.



*Dr. MURPHY: E potremmo specificare un elenco di elementi da includere.*

*Dr. RAPOPORT: Io sono a favore dell'idea di approvazione provvisoria, in quanto i dati specifici preliminari, come ad esempio il nuovo raggruppamento, sono sempre a sostegno della efficacia che è l'argomento fondamentale. Non conosco questa procedura molto bene, ma mi sembra di capire che una approvazione provvisoria significhi che c'è un ritardo prima del marketing. Si ha la possibilità di chiarire alcuni di questi problemi, incluse le indicazioni specifiche.*

*Dr. HAYES: Posso darle una risposta, anche se è la prima volta che ci penso. Il suo appoggio dato al concetto di approvazione provvisoria probabilmente provocherebbe, nel giro del prossimo mese, una lettera da parte della divisione o agenzia allo sponsor, nella quale si direbbe che il farmaco non poteva essere approvato, ma che doveva essere sottoposto ad ulteriori analisi. Il riesame di queste potrebbe portare a considerare (validi) i risultati, nel caso che la nuova presentazione dovesse sostenere l'impressione che lei ha raggiunto circa gli effetti del farmaco e circa la fondatezza della metodologia anche riguardo al modo di trattare i dati del paziente.*

*Seguirebbe quindi una lettera di approvazione, senza dover ricorrere necessariamente a questa Commissione per un secondo esame.*

*Dr. CAMP: C'è qualcuno che vuole presentare una mozione?*

*Dr. MURPHY: Ci proverò io e forse farò un preambolo per soddisfare . . .*

*Dr. CAMP: Parli più forte.*

*Dr. MURPHY: And a list of things that maybe we could even specify here to include.*

*Dr. RAPOPORT: I would support the notion of tentative approval also, because the specific preliminary data, such as the repooling, does continue to support the efficacy, which is the basic issue. I am not familiar with this procedure, but I assume that a tentative approval means that there is some delay built in before marketing. One has a chance to iron out some of these issues, including specific indications.*

*Dr. HAYES: I might answer that, without having thought about it much before this. Your support of the concept of tentative approval would probably trigger, in the next month or so, a letter from the division or the agency to the sponsor saying that the drug was not approvable, but requesting further analyses, the submission of which would lead us to consider the results, if the resubmission were supportive of the impression you have gained of drug effect and soundness of methodology as far as handling of the patient data. Then a letter of approvability would follow, without necessarily having this Committee involved in the second review.*

*Dr. CAMP: Would anybody like to make a motion?*

*Dr. MURPHY: I will try, maybe with a preamble just to satisfy again --*

*Dr. CAMP: Speak up.*



## Proposta di mozione

*Dr. MURPHY: Scusatemi, ho il vizio di parlare con me stesso. Fondamentalmente mi sembra che alcuni membri della Commissione abbiano espresso soddisfazione per il fatto che tra i pazienti inclusi nello studio ce ne sono alcuni affetti da disturbi almeno moderatamente gravi, provenienti da ambienti diversi, e che analisi più importanti comportano un ulteriore appoggio per quanto riguarda i dati finali per un certo numero di studi, inclusi il Feighner, Fabre, Small, Rickels e Goldbergs.*

*Questi studi sono dimostrativi dell'efficacia e di ciò esiste il supporto di diversi altri studi. La Commissione ha pensato di non approvarlo così come si trova, ma di dare una approvazione provvisoria, soggetta a riesame da parte dello staff della FDA nell'ipotesi che le asserzioni fondamentali contenute nella prima domanda siano appoggiate dalle successive nuove analisi da noi suggerite.*

*E allora suggeriamo appunto questo. Questa è la mozione più lunga che io avrei potuto mai suggerire.*

*Dr. ELKIN: Mi scusi, qual'è la mozione?*

*Dr. CAMP: Mi sembra di aver capito che la domanda non debba essere approvata così come è formulata ma deve essere approvata in via provvisoria, in attesa di ulteriori nuove analisi, che dovrebbero essere da noi specificate. È giusto? per la mozione stessa, senza specificare la analisi come parte della mozione stessa.*

*Dr. MURPHY: Io penso che dovremmo andare avanti a discutere le cose che devono essere specificate, perché secondo me dovrebbero essere parte della mozione.*

*Dr. CAMP: È una formulazione ragionevole della sua dichiarazione di mozione, dunque?*

*Dr. MURPHY: Sì.*

*Dr. CAMP: C'è qualcuno che l'appoggia?*

*Dr. MURPHY: I am sorry, I am thinking into my hand again. Basically, what I am proceeding from is that there is some satisfaction, I think, expressed among the Committee members that the patients included in the study include patients of at least moderate severity, in different settings, and that major analyses do require further support of endpoint analyses in a number of studies, including Feighner, Fabre, Small, Rickels, Goldberg, that there is evidence from these studies, supported by several other studies, of efficacy, that the Committee considers – I will try it your way – not approving it as it stands, but tentative approval, subject to review by FDA staff, if basic statements in the submission are supported by the following suggested reanalyses. Then we would suggest those things. That is the longest motion I could have suggested.*

*Dr. ELKIN: What is the motion, please?*

*Dr. CAMP: As I hear it, you are moving that the submission not be approved as it stands, but be given tentative approval, if supported by additional reanalysis, which we will specify. Is that right? For the motion itself, without specifying them in part of the motion.*

*Dr. MURPHY: I think we should go ahead and actually maybe discuss the things to be specified, because I think they should be actually part of the motion.*

*Dr. CAMP: Is that a reasonable statement of your motion, then?*

*Dr. MURPHY: Yes.*

*Dr. CAMP: Is there a second?*



Dr. RAPOPORT: Io.

Dr. McNAIR: Soltanto un chiarimento, lei include sia la depressione maggiore che quella minore?

Dr. MURPHY: Volevo proprio dirlo prima. Sì, io considererei il farmaco efficace nei pazienti depressi, sia ricoverati che ambulatoriali, ivi inclusi coloro che presentano ansia come componente dei loro sintomi. E penso che potremmo anche avere la necessità di considerare il problema degli effetti anticolinergici e dell'azione sull'ansia per somministrazioni di sette giorni. Non saprei come procedere a questo riguardo, ma ciò potrebbe essere considerato nelle richieste addizionali.

Dr. McNAIR: Appoggio la mozione.

Dr. CAMP: Bene, abbiamo già un appoggio.

Dr. McNAIR: Sì, ma lei l'aveva già appoggiata.

Dr. RAPOPORT: Dobbiamo specificare le analisi.

Dr. CAMP: Va bene, ma aspettate un momento. Ora, la mozione che è stata fatta e appoggiata afferma che la domanda non debba essere approvata così come è stata formulata, ma che si approva in via provvisoria; la mozione cioè afferma che il trazodone è efficace per la cura della depressione sia per i pazienti degenti che ambulatoriali, includendo coloro che presentano ansia come parte della loro sintomatologia, qualora tutto ciò sia appoggiato da ulteriori analisi.

Dr. MURPHY: In appoggio cioè alle prove già attualmente sottoposte.

Dr. CAMP: Che noi specificheremo.

Dr. SISSON: Si dovrebbe dare l'approvazione sospensiva nella previsione che il supporto venga da analisi ulteriori sugli stessi dati? Oppure darete approvazione sospensiva solo se ulteriori analisi.....

Dr. CAMP: Continuo ad appoggiarlo.

Dr. SISSON: Lei la farà diventare approvazione piena, non è vero?

Dr. CAMP: Sì.

Dr. RAPOPORT: I second.

Dr. McNAIR: Just a qualification, are you including major and minor depression?

Dr. MURPHY: I meant to say that before.

Yes, I would have it read as effective in depressed individuals, both inpatients and outpatients, including those with anxiety as a component of their symptoms. And I think we may also need to consider the questions of this seven-day anticholinergic statement and the anxiety statement. I do not know what the best way to proceed with those is, but those are additional subclaims.

Dr. McNAIR: I will second the motion.

Dr. CAMP: Well, we already have a second.

Dr. McNAIR: Oh, she already seconded it.

Dr. RAPOPORT: We need to specify the analyses.

Dr. CAMP: All right, now, wait a minute. Now, the motion that has been made and seconded is that the submission not be approved as it stands, but that tentative approval be given that trazodone is effective in depression in both in and outpatient settings, including those with anxiety as part of their symptomatology, if additional analyses support this.

Dr. MURPHY: Support the presently submitted evidence.

Dr. CAMP: Which we will specify.

Dr. SISSON: You are going to give tentative approval, if additional analyses support it?

Or you are going to give it tentative approval, if additional analyses --

Dr. CAMP: Continue to support it.

Dr. SISSON: You are going to change that to full approval, are you not?

Dr. CAMP: Yes.



*Dr. HAYES: Spero non sia necessario chiarire il fatto che questa Commissione propone delle raccomandazioni al Comitato sui Farmaci (Bureau of Drugs). Mi è sembrato di capire dall'ultimo intervento che si stava perdendo autorità.*

*Dr. SISSON: No, No, lo capisco benissimo.*

*Dr. HAYES: Non sono molto d'accordo.*

*Dr. SISSON: No, capisco quello che vuol dire.*

*Dr. HAYES: Penso che sarebbe indubbiamente possibile, se durante la rianalisi ci accorgessimo che emerge qualche elemento che nessuno aveva previsto in questa discussione, fare ricorso alla Commissione. Non sarebbe una cosa impossibile.*

*Dr. ECHO HAWK: Dr. Camp, vorrei farle una domanda. Se ho capito bene, l'analisi su cui si sta ora cercando di decidere, (che tutti vorrebbero vedere e che ci preoccupa tutti) coinvolgerà soltanto lo staff dell'F.D.A.? Oppure verrà inviata a noi?*

*Cosicché una volta andati via di qui, la Commissione non sarà più coinvolta, a meno che non si verifichi qualche drastico cambiamento.*

*Dr. HAYES: È quanto mi sembra di capire dalla proposta del Dr. Murphy.*

*Dr. ECHO HAWK: Io comunque vorrei vedere le cifre.*

*Dr. KARTZINEL: Potremmo inviare alla commissione un sommario dei dati su cui potremmo lavorare.*

*Dr. CAMP: Ci sono altre proposte? Sì?*

**“Depressione maggiore” e “depressione accompagnata da ansia” come terminologia alternativa a “depressione endogena” e “depressione nevrotica”**

*Dr. ELKIN: Quale rappresentante del denominatore comune più basso dei medici in questo gruppo illustre, non sono molto interessato ai raggruppamenti diagnostici.*

Dr. HAYES: I hope it is not necessary to clarify the point that this Committee makes recommendations to the Bureau of Drugs. I sensed from the last question that authority was slipping from its grasp.

Dr. SISSON: No, no, I understand that.

Dr. HAYES: I react to that a little bit.

Dr. SISSON: No, I understand your point.

Dr. HAYES: I think it is entirely possible that if we sensed on reanalysis that there was something emerging that nobody in this discussion had anticipated, we would come back and involve the Committee. Again, that is not out of the range of possibilities.

Dr. ECHO HAWK: Dr. Camp, I have a question about that. If I understand you right, the analysis that we are trying to determine here that we would like to see and are all concerned about, then, will only be involved at the staff level? Or we will be sent that? So once we leave here, then that is it as far as the Committee's input goes, unless there is some drastic change to that.

Dr. HAYES: That is what I understand from Dr. Murphy's proposal.

Dr. ECHO HAWK: I guess I would just like to see the figures.

Dr. KARTZINEL: We could send the Committee a summary of the data, and act on it ourselves, though.

Dr. CAMP: Further discussion? Yes?

Dr. ELKIN: As a representative of the lowest common denominator of physicians in this distinguished group, I have a little concern about the diagnostic groupings.



*Penso che sarebbe bene che alcuni di questi termini, che mi sembra di aver capito diverranno ben presto obsoleti, venissero tradotti in un linguaggio che possa essere sentito come più agevole e congeniale per lo psichiatra pratico di medio livello.*

*Io non mi sento a mio agio con i termini "depressione endogena" e "depressione nevrotica" a questo punto.*

*Dr. CAMP: Le dispiacerebbe commentare quanto il Dr. Murphy ha incluso nel suo intervento, cioè che principalmente il farmaco sarebbe efficace per i disturbi depressivi sia dei pazienti degenti che ambulatoriali, ivi inclusi coloro per i quali l'ansia costituisce parte dei loro sintomi? Lei ha evitato sia il termine "endogeno" sia il termine "nevrotico"; e penso che l'abbia fatto di proposito.*

*Dr. ELKIN: Per me è ancora meno chiaro.*

*Dr. OVERALL: Ritornando ai criteri di selezione, mi preoccupano quelli molto specifici, perché da un campione definito da questi criteri occorre poi generalizzare per un universo più vasto. Mi sembra che i criteri, almeno quelli per gli studi riguardanti i pazienti ricoverati, abbiano portato ad una definizione molto vicina a ciò che ora viene chiamata "depressione maggiore".*

*La depressione accompagnata da ansia è molto simile a ciò che molti chiamano depressione nevrotica.*

*Quindi mi chiedo, quando si tratta di fornire delle indicazioni, se si possono sostituire i termini "endogena" e "nevrotica" con "depressione maggiore" e "depressione accompagnata da ansia".*

*Dr. ELKIN: Oppure pazienti ricoverati e ambulatoriali.*

*Dr. OVERALL: È necessario? Quali sono le circostanze che portano un individuo ad essere degente oppure ambulatoriale? Da noi dipende dalla disponibilità finanziaria del paziente.*

*Dr. ELKIN: Sono d'accordo con quanto lei ha detto.*

I think it would be good if perhaps some of these terms, which I gather are going to be obsolete very shortly, might be translated into something that the ordinary practicing psychiatrist could feel comfortable with. I do not feel comfortable with "endogenous" and "neurotic depression" at this point in time.

Dr. CAMP: Would you care to comment on what Dr. Murphy did include in this statement, that mainly the drug would be effective in depression in both in and outpatient settings, including those with anxiety as part of their symptoms? You avoided saying either endogenous or neurotic, and I assume deliberately.

Dr. ELKIN: For me, it makes it even more unclear.

Dr. OVERALL: In view of the selection criteria, what bothers me about very specific selection criteria, because you should then generalize to a population defined by those criteria. It seems to me that the criteria, for the inpatient studies anyway, did define very close to what is now called major depressive disorder or what will be called major depressive disorder. Very close to what many people call neurotic depressive disorder is the depression accompanied by anxiety. So I wonder about, when we get down to talking indications, major depressive disorders and depression accompanied by anxiety, as substitution for endogenous and neurotic.

Dr. ELKIN: Or inpatient and outpatient.

Dr. OVERALL: Is it necessary? I am concerned about what makes a person an inpatient or an outpatient. In our place, it is whether you have got money or not.

Dr. ELKIN: I would go along with what you have said.



## Attestazione generale di sicurezza ed efficacia del trazodone come antidepressivo

*Dr. OVERALL: Mi sembra che in effetti qui si stia parlando delle indicazioni. E abbiamo trascurato il problema della dimostrazione della efficacia del farmaco. Di solito trattiamo questo problema in due tappe. In primo luogo noi decidiamo che il farmaco è efficace per il trattamento della depressione maggiore o di qualunque altra turba depressiva. E in seconda istanza ci chiediamo quali sono le prove per le indicazioni (singole).*

*Noi stiamo forse trattando i due problemi contemporaneamente, e ciò rende il compito eccessivamente difficile? Il fatto di indicare ulteriori analisi e considerare il nostro compito finito a questo punto, significa scaricare un tremendo fardello, penso, al personale interno (dell'F.D.A.) e della società farmaceutica. E inoltre, sono abbastanza sicuro che le analisi che verranno richieste da Doug McNair non coincideranno con le mie. Ci sono moltissimi tipi di analisi che possono essere fatte. Mi preoccupa il fatto che se noi indichiamo una serie di analisi che riteniamo appropriate ora, e lasciamo le cose a questo punto, è possibile che quando le analisi stesse ritorneranno, qualcun'altro non le considererà più appropriate. Sono venuto con la sensazione che nella presente circostanza vi era una somma di dati maggiore del solito in supporto dell'efficacia del farmaco e così un migliore protocollo, sia per il modo in cui venivano scelti i pazienti sia per altri dati. Sento che probabilmente stiamo rendendo una ingiustizia al farmaco se non diciamo apertamente che non lo approviamo e che deve essere ripresentato nella prossima riunione e invece lo lasciamo nel limbo perché dobbiamo specificare ulteriori analisi. E non è neanche molto chiaro come potrà essere approvato a questo punto. Non so chi indicherà le analisi.*

Dr. OVERALL: It seems to me that we are concerned here about the indications really. And we sort of skipped the question of whether there is evidence that the drug is efficacious. And usually, we handle it in two steps. We decide the drug is efficacious in the treatment of major depressive disorder or whatever. And then we say, well, what is the evidence for the indications. Are we handling both questions at once, and is that making it unduly difficult for us? The problem of our specifying some more analyses and then leaving it is really throwing a tremendous burden, I think, on the people in the house here and on the company. And besides, I am pretty sure that Doug McNair is not going to want the kind of analyses I want. There are so many kinds of analyses that can be done. I am concerned about our specifying a set that we all think is appropriate now, and then leaving it at that, and then they come back and it is not going to be appropriate for somebody else. I came with the feeling that there was a better than usual amount of support for the efficacy of this drug and for the protocol and the way the patients were selected and so on. I feel that we may be doing the drug an injustice, not to just flat say, we do not approve it, bring it back next time, rather than leaving it in limbo, where we are going to specify some analyses. And it is not exactly certain how it is going to get approved at this point. I do not know who is going to specify the analyses.



*Dr. CAMP: Quindi lei suggerisce che è meglio che venga sottoposto di nuovo alla Commissione?*

*Dr. OVERALL: Oppure approvato. Se non è possibile approvarlo, ebbene, che sia allora presentato di nuovo alla Commissione.*

*Dr. ROBINSON: Voteremo per le indicazioni in una mozione separata?*

*Dr. CAMP: Se volete. Mi sembra di capire che l'unica mozione che è in discussione in questo momento è che la domanda non deve essere approvata così com'è stata presentata, ma dovremmo dare una approvazione in via sospensiva nella quale si affermi che il farmaco è efficace per la depressione sia per i degenti che per i pazienti ambulatoriali, inclusi quei pazienti che lamentano disturbi di ansia come parte dei loro sintomi; tale approvazione temporanea rimane valida fino all'esecuzione di ulteriori analisi che dobbiamo ancora stabilire. È implicito che lo staff darà piena approvazione se le analisi supplementari convalidano quanto è stato già presentato.*

*Dr. ROBINSON: Se i termini del problema sono questi, io mi trovo d'accordo con John Overall. Penso che ci siano molte domande che aspettano una risposta circa alcuni problemi di diagnosi in relazione ad indicazioni già approvate. Poiché esiste la convinzione soggettiva che il farmaco sia attivo, mi sembra che sarebbe conveniente far fare le nuove analisi, ripresentare il farmaco alla Commissione cosicché forse si potrà discutere e chiarire i problemi specifici.*

*Dr. OVERALL: Ripeto ancora, e forse sembrerà stupido, quanto stavo dicendo prima. Secondo me l'alternativa sarebbe di approvare il farmaco, e poi esaminare le analisi supplementari per i problemi concernenti l'efficacia entro sette giorni, il tipo di depressione e così via; e questo proprio perché, esaminando accuratamente il materiale mi è sembrato che ci siano prove a sufficienza per*

*Dr. CAMP: So you are suggesting you would rather see it re-presented to the Committee?*

*Dr. OVERALL: Or approved. If it is not approvable, maybe re-presented to the Committee.*

*Dr. ROBINSON: Are we going to vote on the indications in a separate motion?*

*Dr. CAMP: If you wish. As I understand it, the only motion that is on the floor right now is that the submission not be approved as it stands, that we give tentative approval that this drug is effective in depression in both in and outpatient settings, including those patients with anxiety as part of the symptoms, pending submission of additional analyses, which we will specify. And the implications of this are that the staff will give full approval if the additional analyses support what has been presented already.*

*Dr. ROBINSON: I guess that being the case, I am sort of with John Overall on this. I think there are a lot of unanswered questions really about some diagnostic issues and issues with regard to the approved indications. While there is a sense that the drug is active, it seems to me it would be more appropriate to have the reanalyses done and re-presented to the Committee so that perhaps these specific issues could be discussed and sorted out.*

*Dr. OVERALL: Again, I raise what I was saying, perhaps obtusely. I actually think an alternative is to approve the drug as effective, and then look at the additional analyses for questions of seven days effective, what kind of depression, and so on, simply because, in my own review of the material, it seemed to me that there was enough evidence there to say that the drug*



*affermare che il farmaco è efficace contro il placebo. Ma nell'uno e nell'altro modo, penso che sarebbe conveniente sottoporlo di nuovo all'attenzione della Commissione.*

*Dr. KARTZINELL: Per quanto riguarda il problema dei "sette giorni", si potrebbe certamente approvarlo e immetterlo sul mercato cancellando quella indicazione. Il tipo di analisi che dovrebbe stabilire se, e che cosa, sia migliorato dopo somministrazione per sette giorni, potrebbe costituire una nota aggiuntiva sull'etichetta in un secondo tempo. Però questa possibilità non riguarda le indicazioni. Bisognerà prendere in esame questo problema oggi.*

*Il problema dei "sette giorni" potrebbe invece essere risolto anche dopo la immissione sul mercato, per quanto riguarda i sintomi che sono migliorati. Non è un fattore indispensabile per la commercializzazione iniziale. Invece la Commissione dovrà decidere esattamente come esprimere le indicazioni.*

*Altrimenti, come ha suggerito lei, si potrebbe decidere che si tratta di un farmaco antidepressivo e poi discutere per quale sottogruppo è efficace. Come è stato suggerito dal Dr. Hayes, non lo possiamo lasciare nel limbo; si approva oppure non si approva.*

*Dr. RAPOPORT: Potremmo chiedere un voto esplorativo per stabilire se la Commissione è convinta che questo farmaco è efficace genericamente?*

*Dr. CAMP: C'è qualcuno che non è d'accordo sulla efficacia di questo farmaco?*

*Dr. RAPOPORT: Coloro che credono che sia genericamente efficace alzino la mano. Va bene. Grazie.*

*Dr. CAMP: Ho sentito una proposta di abbandonare questa mozione e introdurre un'altra?*

*Dr. MURPHY: Propongo di abbandonare la mia mozione.*

*Dr. CAMP: Va bene.*

is effective as against placebo. But either way, I think coming back to the Committee would be good.

Dr. KARTZINELL: As far as the seven-day issue, the drug certainly could even be approved and marketed with that statement deleted. And that type of analysis as to what or did anything improve at seven days could then get into the labeling afterwards. That is not a possibility for the indications, though. That is going to have to be considered today. But the seven-day issue could be something that could be worked out, even after marketing, as to what symptoms improved. That is not really necessary for initial marketing. But exactly how you are going to word the indications, that is something the Committee is going to have to decide on. Or alternatively, as you suggested, you could decide this is an effective antidepressant, and then argue what it is effective for or what subgroup. As Dr. Hayes suggested, it really cannot stay in limbo. It is either going to be approved or it is not going to be approved.

Dr. RAPOPORT: Is it possible to take a straw consensus of the Committee to see if it is generally convinced that it is effective for something?

Dr. CAMP: Is there anybody who disagrees that it is effective?

Dr. RAPOPORT: All right. Would everybody raise their hand who thinks it is effective for something? Okay, thank you.

Dr. CAMP: Do I hear a motion to table that motion and try another one?

Dr. MURPHY: I move that we table my original motion.

Dr. CAMP: Okay.



*Dr. MURPHY: Vorrei aprire la discussione su questa mozione: il farmaco viene approvato in quanto fondamentalmente presenta prove di efficacia e sicurezza in pazienti affetti da depressione maggiore e in pazienti con ansia associata; dobbiamo inoltre stabilire gli studi principali che corroborino questo.*

*Dr. CAMP: Non dobbiamo stabilirli nella prima mozione.*

*C'è una approvazione per questa mozione?*

*Dr. OVERALL: Approvo.*

*Dr. CAMP: Cioè che il farmaco venga approvato in quanto è fondamentalmente sicuro ed efficace in pazienti che soffrono di depressione maggiore e accompagnata da ansia.*

*Dr. OVERALL: E in pazienti con depressione accompagnata da ansia.*

*Dr. CAMP: Sì, certamente.*

*Dr. MURPHY: Solo a titolo di discussione iniziale vorrei sottolineare il fatto che i problemi da noi sollevati hanno certamente un significato, ma che la loro rilevanza è minore rispetto alla attestazione generale di efficacia e sicurezza di questo farmaco.*

*Dr. CAMP: Ci sono altri commenti? Vogliamo procedere alla valutazione su questa mozione? Va bene. Coloro che appoggiano la mozione dicano "Sì". C'è stato un coro di "Sì".*

*Dr. CAMP: Ci sono voti contrari?*

*Dr. McNAIR: Contrario.*

*Dr. CAMP: Un voto contrario. La mozione è stata approvata con nove voti a favore e uno contrario.*

Dr. MURPHY: I would like to go, then, for a discussion of the basic motion that it be approved, as substantially showing evidence of efficacy and safety in patients with major depressive disorders and patients with anxiety, and that we identify the main studies supporting this, that that be our business at the moment.

Dr. CAMP: We do not have to identify them in the first motion. Do I hear a second for that motion --

Dr. OVERALL: Second.

Dr. CAMP: Which is that it be approved as substantially showing safety and effectiveness for patients with major depression and accompanied by anxiety.

Dr. OVERALL: And depression accompanied by anxiety.

Dr. CAMP: Yes, period.

Dr. MURPHY: Just by way of initial discussion, the reason for doing this as far as I am concerned is that I think the issues that have been raised are of significance, but relatively minor compared to the overall evidence for efficacy and safety of this drug.

Dr. CAMP: Further discussion? Would you like to vote on that motion? All right. All those in favor of the motion, say "Aye". (There was a chorus of "Ayes").

Dr. CAMP: Any opposed?

Dr. McNAIR: Nay.

Dr. CAMP: One opposed. The motion carries, nine for and one against.

## **Scelta degli studi a supporto della dimostrazione di sicurezza ed efficacia**

*Vogliamo passare alla discussione del secondo punto? E cioè se questa Commissione è in grado di stabilire*

Would you like to discuss the second question then, which is can this Committee



*gli studi adeguati e controllati per la convalida di ciascuna indicazione.*

*Dr. RAPOPORT: Forse dovremmo discutere il terzo prima del secondo.*

*Dr. CAMP: No, non dobbiamo discutere il punto tre in quanto esso subentra se il farmaco non viene approvato.*

*Dr. RAPOPORT: Ah giusto!*

*Dr. CAMP: Allora, vediamo, sono le 13,15 in questo momento.*

*Preferite andare avanti e finire la discussione?*

*Siete d'accordo per andare avanti sino a finire la discussione?*

*Penso che potremo procedere in due modi. Potremmo prima discutere quali sono le indicazioni e poi quali sono gli studi che possono convalidarle..*

*Dr. RAPOPORT: Potremmo rimandare le indicazioni, in quanto ho sentito il Dr. Overall suggerire che si poteva rimandare la discussione delle indicazioni specifiche fino a quando non venivano fatte certe rianalisi. Era questo che lei voleva suggerire in fondo, non è vero?*

*Dr. OVERALL: Sì.*

*Dr. CAMP: Lei sta suggerendo forse di rimandare la discussione per rispondere alla seconda domanda fino a quando sono state eseguite delle analisi supplementari?*

*Dr. OVERALL: Non penso che questo sia possibile. Mi sembra che sia necessario individuare almeno due studi che appoggino la nostra mozione per approvare il farmaco come efficace. Mi sembra che due studi ci siano. Io sceglierei una delle seguenti strade, perché mi sembra che ce ne siano tante.*

*Si potrebbe scegliere lo studio policentrico e lo studio Rickels oppure scegliere alcuni studi selezionati dallo studio policentrico e lo studio Rickels.*

*Dr. McNAIR: Posso proporre una mozione?... Mi*

identify the adequate and well-controlled studies which support each indication.

Dr. RAPOPORT: Maybe we should do three before two.

Dr. CAMP: We do not have to do three, because that is if it is not approved.

Dr. RAPOPORT: Oh, right.

Dr. CAMP: Well, let me say, it is now 1:15. Would you like to go ahead and finish this discussion? Does anybody disagree with finishing the discussion? It seems to me we could do it in two ways. One, we could discuss what the indications are, and then what studies support them.

Dr. RAPOPORT: We could shelve the indications, because I heard Dr. Overall's suggestion that one could postpone the discussion of specific indications until certain reanalyses were done. Wasn't that what you were actually suggesting?

Dr. OVERALL: Yes.

Dr. CAMP: Are you suggesting that we postpone answering the second question until some additional analyses are done?

Dr. OVERALL: I do not think we can do that. It seems to me that we need to be able to identify at least two studies that support our motion to approve the drug as effective. I feel that there are two studies there. I would be willing to go either of two routes, because. I feel that there are several. One would be to take the composite and the Rickels study or to take selected studies from the composite, along with the Rickels study as the two studies.

Dr. McNAIR: How about a motion that we



*sembra che lo studio Rickels non incontri controversie, siamo tutti più o meno d'accordo. Quindi proporrei di accettarlo come uno degli studi che fornisce l'appoggio richiesto.*

*Dr. CAMP: Qualcuno l'appoggia?*

*Dr. SPRAGUE: Sì.*

*Dr. CAMP: Va bene, è stata proposta e appoggiata questa mozione: accettiamo lo studio Rickels come uno degli studi che convalidano la nostra approvazione. C'è qualcuno che non è d'accordo, dicano "Sì".*

*(C'è un coro di "Sì")*

*Dr. CAMP: Ci sono opposizioni?*

*(Nessuna risposta).*

*Dr. CAMP: Va bene. Nessun voto contrario. Vogliamo discutere circa il secondo?*

*Dr. KESSLER: Va bene. Mi è stato chiesto di dare un suggerimento a questo punto. Gli altri due studi che secondo me dimostrano l'efficacia del farmaco sono lo studio Fabre e lo studio Feighner.*

*C'erano dei problemi intorno a questi studi. Ma penso che se dovessi sceglierne uno che sia più positivo per il trazodone, probabilmente sceglierei lo studio Fabre. Lo studio prima suggerito da lei trattava di pazienti ambulatoriali, molti dei quali non erano mai stati ricoverati in ospedali psichiatrici. Anche questo studio include quei pazienti sottoposti a terapie quotidiane negli ospedali ma che non sono ricoverati, e 22 dei 28 pazienti inclusi non erano mai stati ricoverati in un ospedale psichiatrico. Ma io indicherei questo studio come il secondo da scegliere in quanto comporta il minor numero di problemi.*

*Dr. McNAIR: C'è un problema che sorge a proposito di quello studio che non era stato sollevato durante la discussione, ma poiché ne stiamo discutendo ora è il caso che venga menzionato. Il "chi quadro" per la riduzione del 50% della sintomatologia, che indicava*

accept... I suspect the Rickels study is the one that there would be little or no controversy about or least controversy about. So can I make a motion that we accept that as one of the studies that constitutes substantial evidence?

Dr. CAMP: Do I hear a second?

Dr. SPRAGUE: Second.

Dr. CAMP: All right, it has been moved and seconded that we accept the Rickels study as one of the studies in support of our approval. Is there any discussion of that? All those in favor, say "Aye".

*(There was a chorus of "Ayes").*

Dr. CAMP: Opposed?

*(There was no response).*

Dr. CAMP: All right, none opposed. Do you wish to discuss what we do about the second?

Dr. KESSLER: Okay. I have been called upon to make a suggestion there. The other two studies that I thought did show evidence of efficacy were the Fabre study and the Feighner study. There were some problems with both of these studies. But I guess if I had to pick the one that was most positive for trazodone, it would probably be the Fabre study. The one you identified first is one with outpatients, many of whom never had psychiatric hospitalization. This study also is in day care center patients, and 22 of 28 never had psychiatric hospitalization. But I would identify that as the second most positive study with the least problems in it.

Dr. McNAIR: There is one problem with that study that did not come out in the discussion, which, since it has become an issue now, I might mention. The chi-square for the 50 percent reduction in



*un vantaggio per il trazodone, non fu corretto per le frequenze più basse. E se fosse stato corretto, il livello 0,05 sarebbe diventato circa livello 20.*

*Dr. OVERALL: Lei si riferisce forse alla correzione dell'età?*

*Dr. McNAIR: La correzione dell'età, sì.*

*Dr. OVERALL: Ci sono diversi studi, alcuni anche nostri, che dimostrano che la correzione dell'età, che con quasi assoluta precisione equivale all'esatta probabilità ipergeometrica di Fischer, nel caso di campioni le cui grandezze sono più o meno uguali, è terribilmente conservativa. In pratica si opera a circa il 50% del livello alpha nominale, il che significa che se viene paragonato al valore critico del cinque per cento in un "chi quadro", in effetti si sta operando a circa lo 0,02 o qualcosa di simile. E penso che questa sia una ragione per non farlo. Ci sono vari studi, lo studio Camilia, Hopkins e quello più recente uscito in questi ultimi mesi, Syfilibin, e ancora altri nella letteratura statistica - e su questo punto mi possono seguire i colleghi biometrici - che affermano che il "chi quadro" di Pearson non corretto si avvicina di più alla protezione alpha di quanto si (possa ottenere) con la correzione dell'età per il test di Fischer. E, penso, c'è un'altra ragione per non essere conservativi. E cioè quando si fa il paragone con il placebo, in effetti io preferisco il test "ad una coda" al test "a due code".*

*E questi sono valori "a due code".*

*Dr. McNAIR: Non siamo d'accordo.*

*Dr. CAMP: C'è una mozione su quale studio deve essere scelto come secondo?*

*Dr. KESSLER: Vorrei aggiungere qualcosa. Per quanto riguarda lo studio Feighner, la difficoltà principale è rappresentata dagli ansiolitici concomitanti.*

*Il Dr. Feighner ci ha relazionato sul fatto che il modo*

symptomatology, showing an advantage for trazodone, was not corrected for the low frequencies. And if it were corrected, what is reported as an 0.05 level becomes about the 20 level.

*Dr. OVERALL: You mean the age correction?*

*Dr. McNAIR: The age correction, yes.*

*Dr. OVERALL: There are several studies, some of our own, that show the age correction, which is almost exactly equivalent to Fischer's exact hypergeometric probability in the case of roughly equal sample sizes, is terribly conservative. You are actually operating at about one-half the nominal alpha level, which means if you are comparing it with a five percent critical value in a chi-square, you are really operating at about the 0.02 or something like that. I think that is one reason not to do that. There are several studies, Camilia and Hopkins and the most recent one of the last few months, Syfilibin (?), and several in the statistical literature - the statisticians can back me on this - saying that the uncorrected Pearson chi-square comes much closer to alpha protection than does the age correction for Fischer's test. And there is another reason, I think, to not be conservative. And that is when are comparing to placebo, I would really favor a one-tail test over a two-tail test. And these are two-tail values.*

*Dr. McNAIR: We just differ on that.*

*Dr. CAMP: Do I hear a motion for what the Committee would wish to consider as a second study?*

*Dr. KESSLER: If I could just add something. In the Feighner study, I see as the main difficulty with this one the concomitant anxiolytics. Dr. Feighner has given us some*



*di distribuirsi del fattore "cura concomitante" nei vari gruppi non costituiva un problema. Quello di Feighner potrebbe costituire il terzo studio più dimostrativo se questo problema potesse considerarsi risolto.*

*E penso che questo sia importante perché si tratta di individuare tre studi che convalidino un farmaco che sarà usato per pazienti seriamente malati. Due riguardano pazienti ambulatoriali.*

*Lo studio del Dr. Feighner è l'unico che riguarda pazienti ricoverati.*

*Dr. MURPHY: Per quanto riguarda il problema di convalidare gli altri studi, penso che quello policentrico sia molto persuasivo, ma ci sono dei problemi che devono essere risolti intorno al modo di fare il pool dei dati che sia in grado di dare il campione statistico più affidabile. C'è ancora da discutere a questo riguardo.*

*Dr. KESSLER: Se io avessi davanti uno studio policentrico ma adeguatamente omogeneo che fornisse delle prove lampanti, anche io sarei persuasa. Ma io uno studio siffatto, devo ancora vederlo.*

*Dr. OVERALL: Secondo me ci sono tre modi in cui poteva essere condotta una analisi composita. Uno è il modo in cui è stata condotta. E lei ne aveva suggeriti altri due, uno includente gli studi Shopsin e Gershon e realizzato attraverso una descrizione orizzontale (dei dati) di tutti gli studi. Se si considerano tutti gli studi, usando un approccio con medie non pesate, 12 dei 13 studi risultano positivi, essendo le discordanze tra i vari studi contenute entro i normali livelli di errore statistico. I ricercatori stessi diventano un fattore casuale. Questo è altamente significativo. Mi sembra che lo sponsor abbia seguito l'altra ipotesi, e abbia ommesso lo studio Fabre. Ma lo studio che abbiamo davanti a noi è semplicemente un altro modo di eseguire un'indagine composita, che è anch'essa*

information that it was not a problem, what the distribution was of concomitant medication in different groups. That would be the third most convincing study if that problem were to be resolved. And I think it is also important because we are identifying three studies here on a drug that is going to be used in severely ill patients. Two of them are outpatients. Dr. Feighner's is the only one on inpatients.

Dr. MURPHY: I think the question, though, of substantiating other studies – somehow I really find the composite very persuasive, but there are some problems yet to be worked out, I think, with how the pooling would make the most sense. I still have some problems about how to deal with that.

Dr. KESSLER: Right. If I saw a composite, an adequate composite, that was compelling evidence, I would be persuaded also. But have not seen that yet.

Dr. OVERALL: There are three ways that I can think of that a composite analysis could have been done. One is the way it was done. Again, you suggested two others, one including the Shopsin and Gershon studies and doing it across all of the studies. As I say, if you look at that across all of the studies, just using an unweighed means approach, 12 of the 13 studies are positive, just considering the differences between studies to be your error variance. The investigators become a random factor. It is highly significant. The sponsor, I believe did the other suggestion, and omitted the Fabre study, and have those data. But the study we have before us, then, is just another way to do a composite, which is also significant, with



significativa, sia pure con tutte le deficienze dei singoli studi (che lo compongono) e le variazioni tra l'uno e l'altro. Secondo me, quali che siano i due studi scelti come fondamentali questo è sempre più convincente di qualsiasi studio con scarsa casistica.

Dr. KESSLER: Lei vuole dire che se si includessero i due studi negativi sui pazienti ambulatoriali, i risultati raggiungerebbero comunque la significatività operando su vasta scala?

Dr. OVERALL: Sì. In effetti essi non erano negativi. Non erano significativi da un punto di vista statistico, ecco tutto.

Il miglioramento riscontrato con il farmaco di prova è stato maggiore rispetto al miglioramento dovuto al placebo secondo la vostra tabella 2. Gershon ha dimostrato un miglioramento medio di 6,6 punti con il farmaco di prova e 4,2 con il placebo, una differenza positiva a favore del farmaco di prova. Shopsyin ha riportato un miglioramento del 2,8 con il farmaco e meno 4,6 con il placebo. Le differenze sono piccole, ma sono uniformemente positive. E se si considerano 12 dei 13 studi e si considerano gli studi come un fattore casuale, per me il risultato è altamente convincente, soprattutto perché siamo in una situazione di prove "ad una coda" in cui si prevede che il farmaco sia migliore del placebo e non il contrario. Quindi, sotto un certo aspetto, secondo me lo studio policentrico è più convincente. Ed è chiaro che quei due studi furono eseguiti su campioni che erano troppo piccoli per poter essere analizzati singolarmente, con un protocollo standard in base al quale dovevano essere considerati uno "studio policentrico". Penso che sia meglio trattarli così invece di trattare singolarmente ognuno degli studi su campioni troppo ridotti. Ma, come ripeto, sarei a favore di uno degli studi individuali più forti. D'altra parte dobbiamo decidere se preferiamo i due studi sui

the shortcomings of the various studies and the variations between them. Still, to me, whatever we pick out as the two pivotal studies, that is more convincing than any of the small studies.

Dr KESSLER: You are saying if you included the two negative outpatient studies, the results would still be significant on all of these scales?

Dr. OVERALL: Yes. They were not really negative. They just were not statistically significant. The improvement with the test drug was greater than the improvement with placebo, according to your Table 2. Gershon showed a 6.6 point mean improvement in the test drug and 4.2 in placebo, a positive difference in favor of the test drug. Shopsyin showed a 2.8 positive improvement in favor of the drug and a minus 4.6 against placebo. The differences are small, but they are still consistently positive. And if you take 12 out of 13 studies, if you consider studies to be a random factor, that is highly convincing to me, especially since we are in, again, a one-tail test situation where we would expect the drug to be better than placebo and not look at the reverse. So, in a way, I feel that the composite is a more convincing study. And it is obvious that these studies were done (1) with too small samples to be analyzed individually, (2) with a standard protocol that they were done to be considered a multi study. I feel better about them being treated that way than to treat each of the individual small sample studies. But, as I say, I would go for one of the stonger of the separate studies. On the other hand, you do have the question if do we want two outpatient studies or do we want this composite of all



*pazienti ambulatoriali oppure questo policentrico (con il pool dei dati) riguardante pazienti ricoverati, in alternativa ad uno studio ben strutturato e ricco su pazienti ambulatoriali.*

*Io penso che una combinazione tra i due tipi sia preferibile.*

*Dr. MURPHY: Nulla ci impedisce di citare tre studi, lo studio Fabre, lo studio Feighner, se suffragato dalla dimostrazione che non si è verificato un uso supplementare di farmaco, e poi lo studio policentrico.*

*Non siamo costretti a indicare soltanto due studi.*

*Mr. NELSON: No, la domanda è la seguente: la Commissione è in grado di indicare degli studi adeguati e ben controllati? Se ne potrebbero indicare 100 se ci fossero.*

*Dr. MURPHY: Penso che questo gruppo di studi costituisca le migliori prove che abbiamo.*

*Dr. CAMP: Vuole proporre una mozione?*

*Dr. MURPHY: Vorrei proporre di considerare lo studio Fabre e lo studio Feighner, a condizione che si possa provare che l'uso di altri farmaci non ha costituito un fattore significativo nelle conclusioni raggiunte, e lo studio policentrico, per avvalorare la prova di sicurezza e di efficacia del farmaco.*

*Dr. CAMP: C'è qualcuno che appoggia questa mozione?*

*Dr. McNAIR: Si potrebbe dividerla in tre mozioni per ogni studio separatamente? Non desidero dare un voto globale per i tre studi.*

*Dr. MURPHY: Personalmente credo sia preferibile votare sui tre studi riuniti.*

*Dr. CAMP: Allora c'è qualche voto a favore?*

*Dr. OVERALL: Sì.*

*Dr. CAMP: Bene, ci sono altri punti da discutere?*

*Dr. KARTZINEL: Lei ha posto una condizione restrittiva sullo studio di Feighner. Ce n'è una anche su quello policentrico?*

the inpatient data versus a good strong outpatient study. And I feel that inpatient and outpatient, a combination is good.

Dr. MURPHY: Nothing limits us from citing three studies, the Fabre, the Feighner, if supported by records that there was not additional drug use, then the composite. We are not confined to just citing two studies.

Mr. NELSON: No. The question reads can the Committee identify the adequate and well-controlled studies. You can list 100 if there were.

Dr. MURPHY: This grouping of studies, I think, is the best evidence that we have.

Dr. CAMP: Do you want make a motion?

Dr. MURPHY: I move that we consider the Fabre, the Feighner, pending validation from records that other drug treatment was not a signification factor in that conclusion, and the composite, as providing evidence for safety and efficacy of the drug.

Dr. CAMP: Do I hear a second?

Dr. McNAIR: Would you consider splitting that into three motions for each study separately? I would not want to vote on it with the three.

Dr. MURPHY: I personally feel that the three lumped is better.

Dr. CAMP: Well is there a second?

Dr. OVERALL: I second.

Dr. CAMP: All right. Is there any further discussion?

Dr. KARTZINEL: You put a qualification on Feighner. There is no qualification on the composite study or is there?



*Dr. RAPOPORT: Io vorrei porre la stessa restrizione sullo studio policentrico. Non c'è motivo per non accordargli la nostra fiducia, ma dovrebbe essere trattato con maggiore efficienza.*

*Dr. CAMP: Mi sembra di capire a questo punto che la mozione che lei propone è che si accetti lo studio Fabre, lo studio Feighner, in attesa della conferma che altri farmaci (saltuariamente associati) siano stati irrilevanti nella valutazione degli effetti, e lo studio policentrico, se la rianalisi.....*

*Dr. RAPOPORT: In base ai criteri di repooling, come era stato suggerito dal personale FDA.*

*Dr. CAMP: Sì. Va bene. Sono questi i termini del problema?*

*Dr. OVERALL: Vorrei fare una domanda. Tutto ciò significa forse che ci troviamo nella situazione di prima e cioè che in fondo diamo un voto di non approvazione fino alla rianalisi?*

*Dr. HAYES: Nessuno vuole dare una risposta definitiva.*

*Lei sta proponendo in termini di pratica non conformistica che due omogenei gruppi di dati, lo studio Feighner e lo studio policentrico, vengano sottoposti a supplementi di analisi, l'uno per esaminare il problema della terapia psicotropa concomitante, in particolare l'uso di un farmaco ansiolitico, il secondo per vedere come risulti lo studio policentrico quando altri studi vengano aggiunti e altri eliminati. Mi sembra di capire quale sia lo scopo di tutto ciò. Non mi sentirei a disagio con la sostanza della mozione se fosse appoggiata dalla Commissione.*

*Dr. OVERALL: La mia domanda è se si tratta di una approvazione condizionale, il che equivale ad una disapprovazione fino a quando la condizione non venga rispettata.*

*Se è così, allora io metterei la faccenda in discussione. Poiché i dati ci dicono che lo studio policentrico è*

*Dr. RAPOPORT: I would like to put the same qualification on the composite. There is no reason to disbelieve it, but it should be approached more efficiently.*

*DR. CAMP: The motion, as I have it at this point, is that you move that we also accept the Fabre study, the Feighner study, pending validation that other drugs were not significantly involved in treatment, and the composite study if reanalysis --*

*Dr. RAPOPORT: According to re-pooling, as suggested by FDA staff.*

*Dr. CAMP: Yes. Okay? Is that the way it is?*

*Dr. OVERALL: I have a question I would like to ask. Does this leave us in the situation earlier where these conditions mean that effectively we are saying disapprove until that reanalysis?*

*Dr. HAYES: Neither of us wants to answer this conclusively. What you are proposing in simple unlegalistic terms is that two of the pieces of data, the Feighner study and the composite study, be subjected to some manipulation, the one to examine the question of concomitant psychotropic, specifically anxiolytic drug use, second, to look at the composite when other studies are added and subtracted in the bargain. I think I understand the intent of that. I am not uncomfortable with the thrust of the motion if it were to be supported by the Committee.*

*Dr. OVERALL: My question is whether it is a conditional approval which is tantamount to a disapproval until that is done. If so, I would question it. Since we have information that the composite has been*



*stato considerato in tre modi diversi, potremmo trascurare la condizione posta sullo studio policentrico e potremmo invece suggerire che i dati di tale studio vengano rianalizzati con lo scopo di chiarire le indicazioni specifiche del farmaco.*

*Così come sono stati presentati, i dati dello studio policentrico rappresentano una prova significativa di efficacia; aggiungere quella condizione significherebbe invalidare in pratica l'approvazione.*

*Dr. HAYES: Qui siamo di nuovo fuori delle mie capacità di comprensione.*

*Ciò che sarà necessario per approvare il farmaco è che esso venga inviato ad altri organi del bureau accompagnato da un documento in forma di lettera spiegando alla ditta la situazione, e con un documento allegato che sia il sommario di una base di approvazione che non è stata ancora scritta, e con gli esami eseguiti dalla Dr. Kessler con l'ausilio di altre discipline oltre all'esame statistico. Ora se esiste un conflitto serio per la citazione dello studio policentrico da parte di questa Commissione e del sommario della base di approvazione, tra quel documento e l'esame dell'esperto di statistica (per alcune obiezioni che egli aveva sollevato qui davanti a voi circa un'ora fa), io penso che il bureau dovrà pensare due volte quale risposta dare e cioè se è okay oppure no. Quindi se volete suggerire che lo studio policentrico venga accettato come si trova, senza essere sottoposto a rianalisi, senza ciò che io chiamo forse troppo alla leggera, manipolazione, io sono d'accordo ed è quanto propongo. Non conosco quale tipo di seguito ci potrebbe essere a questa raccomandazione, però vi sarebbe ben riflesso il conflitto che ci ha coinvolti qui oggi.*

*Dr. OVERALL: Penso che l'eventuale approvazione dello studio policentrico sarebbe basato su analisi finali e non su analisi soggette agli inconvenienti seri*

really looked at in three different ways, we could just exclude the condition on the composite suggesting that the composite data be reanalyzed for purposes of clarifying the specific indications of the drug. The composite data as presented constitutes significant evidence of efficacy, if putting that condition on it would effectively vitiate approval.

Dr. HAYES: This is off the top of my head again. What will be necessary to approve the drug is that it be sent forward to other levels of the bureau with a document in the form of a letter telling the firm that that is the case, and an attached document called a summary of basis of approval, which has not been written yet, and the reviews executed by Dr. Kessler and other disciplines involved in this application, including the statistical review. Now, if there is a serious conflict in the citation of the composite studies by this Committee and the summary of basis of approval, between that document and the review by the statistician, along some of the lines and some of the objections that he posed in his presentation before you an hour or so ago, I think that the bureau is going to have to think twice which answer they are going to take, namely, whether it is okay or it is not. So if you want to suggest that the composite studies are acceptable as is, without any reanalysis, without any what I refer to, perhaps too lightly, as manipulation, that is the prospect as I would see it. I am not cognizant of what would follow that kind of recommendation, but I see the conflict in that, as of discussions heard by all of us today.

Dr. OVERALL: I think that the possible acceptance of the composite would be based on the endpoint analyses and not on the analyses that were subject to serious



*che abbiamo riconosciuto tutti.*

*Dr. HAYES: Ma non si tratta di elementi informativi inviati formalmente a questo gruppo.*

*Dr. NEWTON: Sì, le analisi finali lo sono.*

*Dr. SENTURIA: È giusto.*

*Dr. HAYES: Va bene. Mi correggo.*

*Dr. OVERALL: Ma su questo ci si potrebbe confondere facilmente.*

*Dr. CAMP: La mozione che stiamo discutendo attualmente, tanto per ripeterlo, è che noi accettiamo oltre allo studio Rickels, i seguenti tre studi: uno, lo studio Fabre, due, lo studio Feighner, in attesa di conferma circa la irrilevanza della terapia associata e tre, lo studio policentrico, se la rianalisi, in base al raggruppamento come suggerito dal personale FDA, fornisce risultati che l'appoggiano.*

*Dr. KARTZINEL: Forse posso aggiungere una cosa. Come succede qualche volta, la ditta non è a conoscenza delle deficienze o dei problemi prima della riunione, quindi indubbiamente questo può portare alla non-approvazione.*

*Ma poiché i due esperti di statistica si sono già consultati tra loro ed ho l'impressione che una rianalisi parziale o una rianalisi vera e propria è stata già condotta, anche se non ci è stata sottoposta, ci può essere del ritardo, a seconda del periodo di tempo che la domanda è rimasta davanti al gruppo. Non lo so. Se stiamo parlando di cose di piccola importanza di cui gli esperti di statistica già discutono fra loro, non so se possiamo tenerla ancora in sospeso.*

*In questo caso non posso proprio dirvi se è possibile perché non conosco i tempi e tante altre cose. Ma c'è un'altra alternativa, se volete stabilire che l'analisi finale è valida, e cioè la Commissione potrebbe raccomandare che la domanda venga approvata su quella base e poi potrebbe richiedere chiarimenti su questi altri punti che vi interessano mediante altre*

shortcomings that we all agreed on.

Dr. HAYES: But those are not bits of material which have come formally to this agency or to this group.

Dr. NEWTON: Yes, the endpoints are.

Dr. SENTURIA: That is correct.

Dr. HAYES: Okay. I stay corrected.

Dr. OVERALL: But one could become easily confused about that.

Dr. CAMP: The motion we have at the present time, to repeat, is that we accept, in addition to the Rickels study, the following three: one, the Fabre study; two the Feighner study, pending validation that other drug therapy is not significant; and three, the composite study, if reanalysis, according to re-pooling as suggested by the FDA staff, yields supportive results.

Dr. KARTZINEL: Maybe I could just add one thing. As it sometimes happens, the firm is not aware of deficiencies or problems until the meeting, and then definitely this would lead to non-approval. But since the two statisticians have communicated already and I get the impression that some partial reanalysis or reanalysis has been done, although we have not seen it, there may be some leeway, depending on how long the application has been before the agency. I do not know. If we are talking about very minor things that the statisticians are already communicating with each other about, I do not know if we can keep it pending. Sometimes that is possible. I cannot really tell you whether that is possible, because I do not know what the timing is and a lot of other things. But another alternative, if you want to identify the endpoint analysis as being substantial, is that the Committee could recommend that the application be approved on that basis, and seek clarification on these other points that you would like to know from the



analisi, per esempio per motivi riguardanti l'etichetta.

Dr. OVERALL: Vorrei soltanto chiarire questa mozione.

Tenendo presente il punto di vista di chi potrà avere occasione di vedere queste prove, penso che sarebbe bene specificare in qualche modo che stiamo considerando principalmente l'analisi finale in questa raccomandazione. Altrimenti, certamente, qualcuno che esaminasse questa e poi le altre analisi e le critiche relative alle altre analisi, che sono tutte critiche valide, verrebbe a trovarsi perplesso.

Dr. McNAIR: Vorrei un chiarimento. Lei si riferisce alla rianalisi dei dati finali, con i controlli di qualità, etc.

Mi sembra di non aver capito questo punto, cioè quanto ha detto in riferimento all'analisi finale.

Dr. CAMP: Lei sta chiedendo se o meno.....

Dr. McNAIR: Le sto chiedendo di quale analisi finale sta parlando.

Dr. OVERALL: Io parlavo delle analisi finali che sono state già proposte, tra tutte le analisi proposte proprio di quelle che darebbero un supporto alla conclusione che il farmaco è più efficace del placebo. Penso che questo debba essere sottolineato, che questa è la base del nostro incluso, se ci muovessimo in quella direzione, e non le altre analisi che sono state criticate. Se fosse necessario e se venisse richiesto di fare ulteriori analisi, allora penso che toccherebbe agli esperti di statistica della FDA mettersi d'accordo con lo sponsor e decidere quali dovrebbero essere le analisi richieste, inclusi i controlli appropriati e così via.

Dr. CAMP: Questa è anche la sua intenzione? Dovrei dire allora che per quel terzo studio che noi accettiamo in più, dovremmo accettare l'analisi finale dello studio policentrico?

Dr. RAPOPORT: E senza restrizione.

Dr. CAMP: Senza restrizione.

other analysis, perhaps for labeling purposes.

Dr. OVERALL: Just to clarify the motion, from the point of view of the people who are going to be seeing all this evidence somewhere, I think it would be good to specify somehow that we are looking at the endpoint analysis primarily in this recommendation. Otherwise, certainly, someone just seeing this cold is going look at the other analyses and the criticisms of them, which are valid criticisms, and be confused by it.

Dr. MCNAIR: For clarification, are you addressing in terms of the reanalyses on the endpoint, with the additional quality controls, etc. I am not sure that I understood that point, in terms of what you are saying about endpoint.

Dr. CAMP: You are asking whether or not –

Dr. MCNAIR: I am asking you which endpoint analyses are you talking about.

Dr. OVERALL: I was speaking of the endpoint analyses that have been submitted already as being, of the analyses that have been submitted, ones that would support a conclusion that the drug is more effective than placebo. I think that needs to be pointed out, that that is the basis of our inclusion, if we were to go in that direction, and not the other analyses that have been criticized. If further analyses are requested and required, then I think it should be up to an agreement between the statistical branch at FDA and the sponsor, as to what those analyses should be, including the appropriate controls and so on.

Dr. CAMP: Is that your intent as well? Should I be saying, then, that of the third we would additionally accept, we would accept the endpoint analysis of the composite study?

Dr. RAPOPORT: Again without qualification.

Dr. CAMP: Without qualification.



*Dr. RAPOPORT: Mi sembra che qui ci sia un problema di tempi.*

*Almeno mi sembra di capire che ci troviamo in una via di mezzo.*

*Nessuno crede che questi problemi siano così drastici o restrittivi da doverne rimandare la soluzione ad una intera nuova riunione.*

*D'altra parte noi potremmo accettare questi studi finali con la dichiarazione di riserva - suggerita dal Dr. Kartzinel e se ho capito bene - con la riserva, dicevo che nel giro di un breve lasso di tempo un rappresentante del personale e due sottocommissioni dovrebbero mettersi d'accordo sulla rianalisi di due di questi studi e assicurarsi che i requisiti minori vengano rispettati.*

*Penso che il tipo di dati richiesti assieme alla rianalisi potrebbero essere pronti domani o comunque nel giro di questa settimana.*

*Sto forse sopravvalutando le vostre capacità?*

*Ms. GUNTHER: Ora, vi rendete conto che tutti gli studi hanno analisi finali, e nessuna di esse è stata toccata dalle discussioni. Così Fabre, Feighner hanno analisi finali e così anche Rickels.*

*Dr. RAPOPORT: Questo riguarda l'assemblaggio dei dati e precisamente il nuovo assemblaggio.*

*Dr. NEWTON: Tutte le analisi finali sono state fatte. Mi sembra che mai vi sia stato disaccordo su alcuna delle analisi finali per tutti gli studi in questione.*

*Dr. RAPOPORT: Il problema era di definire uno studio policentrico.*

*Dr. CAMP: Vuole apportare un cambiamento?*

*Dr. RAPOPORT: Bene. Vorrei capire meglio i termini del problema ascoltando.*

*Dr. OVERALL: Per quanto riguarda una delle analisi finali, la scala della depressione di Hamilton, mi sembra che l'unica vera critica che è stata mossa nei confronti dello studio policentrico è che venivano*

*Dr. RAPOPORT: You know, it seems to me there is really a timing problem here. At least my sense of what is going on is that we are sort of in-between. Nobody thinks these problems are drastic or limiting enough to want to shelve it for an entire new meeting. On the other hand, to accept these final studies with an unqualified statement - Dr. Kartzinel's suggestion, if I am reading it correctly, would it be possible to move that we accept if within a very short time there was a clear consensus between a staff member and two subcommittees that minor qualifications had been met, in reanalysis of two of these studies. It is my impression that the kind of data that has been called for plus the reanalysis could probably be available tomorrow or this week. Am I overestimating your talents?*

*Ms. GUNTHER: Now, you realize that all of the studies have endpoint analyses, and there have been no arguments with any of those. So Fabre, Feighner have endpoint analyses, also Rickels.*

*Dr. RAPOPORT: This has to do with the pooling, specific re-pooling.*

*Dr. NEWTON: All the endpoints are done. I do not think there has been any disagreement with any of the endpoint analyses of the studies.*

*Dr. RAPOPORT: It was a question of how to define a composite study.*

*Dr. CAMP: Do you want to make an amendment?*

*Dr. RAPOPORT: Well, let me have more of a sense if I am hearing correctly what the problem is.*

*Dr. OVERALL: I think with regard to the one endpoint analysis, the Hamilton depression scale, the only real criticism that has been raised of the composite is that it included*



*inclusi i dati Fabre che in effetti non erano riferiti a pazienti ricoverati. Ogni studio pone problemi suoi propri e domande specifiche, ma una rianalisi dovrebbe escludere lo studio Fabre oppure dovrebbe includere gli studi Gershon e Shopsin.*

*Dr. KESSLER: Ci sono state ancora un paio di obiezioni al pooling motivato da ragioni cliniche. Penso che queste fossero meno importanti della ragione appena addotta da Lei.*

*Prima di tutto, secondo me, c'erano diversi problemi più seri riguardanti il rispetto del protocollo. Per esempio, nello studio condotto nell'ospedale VA dove una metà dei pazienti denotano un abuso di alcool, nonostante ciò sia escluso dal protocollo.*

*Per me questo costituisce un problema, non solo perché questi pazienti bevono e sono degli alcolisti depressi, ma perché mi chiedo con quanto rigore è stato controllato e con quanta cura è stato condotto lo studio, se è stata consentita una così importante violazione del protocollo. In alcuni studi il "wash out" di tre giorni con placebo è stato generale.*

*C'è uno studio che mi riguarda, in cui non è stato esteso a tutti i pazienti. Non è stato applicato in maniera uniforme.*

*Per esempio un paziente è stato eliminato perché era placebo-responsivo. E poi altri pazienti non sono stati sottoposti al "wash-out" con il placebo, e questo è per altri motivi. E non è stato ancora spiegato perché alcuni fra i ricercatori non hanno capito fin dall'inizio ciò che stavano studiando. Per poter accettare una parte di questa informazione devo sapere se i ricercatori sapevano che cosa stavano studiando, per esempio, nel protocollo endogeno, voglio dire nel protocollo per la depressione endogena. Ed essi hanno cambiato alcune diagnosi. Non so se è possibile ammettere nel pool questo tipo di dati. Capite quel che voglio dire?*

the Fabre data, which were not really inpatient data. All the studies have their specific problems and questions. But the reanalysis would have either the Fabre study left out or the Gershon and Shopsin studies put in.

Dr. KESSLER: Well, there were a couple other objections to pooling for clinical reasons. These were, I feel, less important than the reason you said. First of all, there were several, I thought, more serious problems with adherence to protocol. For instance, in the study that was done in the VA hospital where half of them denoted as having excessive alcohol use, despite the protocol exclusion. That is a problem to me, not only because patients were drinking and they are depressed alcoholics, but because I am wondering how closely the study was monitored or how carefully it was done, if such a great protocol violation was allowed. In some of the studies, the three-day placebo wash out was extensive. There is one study that concerns me, where it was fairly extensive. It was not applied in a uniform way. For instance, one patient was eliminated because he was a placebo responder. Then patients did not even have placebo wash outs. That was another reason. And also it still has not been explained why some of the investigators did not understand from the beginning what they were studying. In order to accept some of this information, I need to know that the investigators knew they were studying, say, in the endogenous protocols, endogenous depression. And they had changed diagnoses. I do not know if you can pool this type of data. Do you see what I mean?



*Dr. OVERALL: Vorrei chiedere all'esperto di statistica qualcosa sul problema dell'interpretazione di uno studio sperimentale basato sulla reazione ad un certo tipo di trattamento, assunto come parametro rigido, quando invece vi trovate di fronte ad una sorta di randomizzazione di persone che hanno interpretato la popolazione (sperimentale) in modo diverso.*

*Che ne pensa di questo?*

*Dr. SENTURIA: Penso che sia perfettamente valido. Ma il commento sull'analisi finale è che per l'indagine policentrica, così come è formulata nella presente domanda, essa include tutti gli altri studi, che la Dr. Kessler critica. Quindi io penso che questa sia una analisi finale che non è stata fatta secondo Hoyle.*

*Tutte le altre vanno bene.*

*Dr. OVERALL: Gli studi singoli.*

*Dr. SENTURIA: Giusto.*

*Dr. MACNAIR: Mi sembra che un certo numero delle cose menzionate dalla Dr. Kessler abbiano a che fare con i controlli di qualità dei dati. E questa è una delle ragioni per qui per me risulta difficile trattare lo studio policentrico perché, una volta che vengono eliminati quei pazienti che non dovrebbero essere sottoposti alla analisi in quanto violano qualche criterio di controllo di qualità, a quel punto è molto difficile predire ciò che può succedere.*

*Ma almeno io vorrei ribadire la mia opinione che molti di questi soggetti, nel corso di una indagine, da un terzo alla metà, facevano uso di librium I.M.; penso che tali casi dovrebbero essere esclusi da questa analisi finale, come anche i pazienti con una storia di alcolismo recente e pochi altri.*

*Dr. CAMP: Vuole emandare la sua mozione e considerare inclusi soltanto i primi due studi?*

*Dr. OVERALL: Lei vuole dire soltanto una analisi combinata?*

*Dr. CAMP: No. La mozione propone che gli studi*

*Dr. OVERALL: I would like to ask the statistician about the question of using the investigator study treatment interaction as a narrow term where you are concerned that you have sort of a random sampling of people that understood the populations differently, and one thing or another. What do you think about that?*

*Dr. SENTURIA: I think that is perfectly valid. But the comment on the endpoint analysis is that for the composite as stated in the present submission, it does include all those other studies that Dr. Kessler is leery about. So I think that is the one endpoint analysis that is really not done according to Hoyle. All the others are all right.*

*Dr. OVERALL: The individual studies.*

*Dr. SENTURIA: Right.*

*Dr. MCNAIR: It seems to me that a number of things that Dr. Kessler has mentioned have do with quality controls of the data. And that is one of the reasons I find it very difficulty to handle the composite study, because once you clean out the patients who should not be in the analysis because of violations of some kind of quality control, then it is very hard to predict what may happen. But I would certainly at least want to reinforce my opinion, that many of these cases, like in one study, one-third to one-half were getting i.m. Librium, I think that kind of case should not be in this endpoint analysis, as well as the patients with a history of recent alcoholism and a few others.*

*Dr. CAMP: Do you wish to consider amending your motion to include only the first two studies?*

*Dr. OVERALL: You mean just a combined analysis?*

*Dr. CAMP: No. The motion is that the*



supplementari che noi accettiamo sono lo studio Fabre, Feighner e lo studio policentrico. Lei desidera forse discutere separatamente una mozione per accettare lo studio Fabre e il Feighner, in attesa di una convalida che l'uso degli altri farmaci non fu significativo?

Dr. OVERALL: E quelli, insieme allo studio Rickels, porterebbero a tre gli studi.

Dr. MURPHY: In base ai dati disponibili, penso che globalmente questa sarebbe la migliore definizione. Penso che ciascuno di noi abbia un modo diverso di assemblare i dati.

Proprio mentre ne parlavamo pensavo che probabilmente noi abbiamo modi diversi di considerare il pooling, e modi diversi anche di procedere.

Dr. CAMP: Quanto ha detto costituisce un emendamento alla sua mozione?

Dr. MURPHY: Forse dovremmo tornare a quanto affermato da Doug e considerarli uno alla volta, così potremmo avere la certezza di essere d'accordo almeno per due.

Dr. McNAIR: D'accordo.

Dr. MURPHY: Cominciamo con lo studio Fabre.

Dr. CAMP: Ebbene, vuole ritirare la sua mozione?

Dr. MURPHY: Sì, ritiro la mozione e chiedo che ora sia basata sullo studio Fabre, oltre allo studio Rickels.

Dr. CAMP: Lei sta forse proponendo che oltre allo studio Rickels dobbiamo accettare anche lo studio Fabre?

Dr. RAPOPORT: Con delle restrizioni?

Dr. MURPHY: No.

Dr. KESSLER: Lei si rende conto che sono tutti pazienti ambulatoriali?

Dr. CAMP: Sì, ce ne rendiamo conto.

Dr. MURPHY: Ed è per questo che io cercavo l'appoggio degli altri studi.

additional studies we accept are the Fabre, Feighner, and composite. Would you wish to discuss separately a motion to accept in the Fabre and the Feighner study, pending validation that the receipt of other medications was not significant?

Dr. OVERALL: And those with the Rickels study would be three studies right there.

Dr. MURPHY: I think it is still the basic point that we feel overall, the way the data sits, that this would be our best statement. I think we have different ways of pooling. I was thinking when we were talking about it that we might all have different understandings of what the pooling ought to be and ways to proceed.

Dr. CAMP: Would you like to amend motion to that?

Dr. MURPHY: Maybe we should go back to what Doug said and do each one and make sure we have two that we all agree on.

Dr. McNAIR: I would second that.

Dr. MURPHY: Let's start with the Fabre.

Dr. CAMP: Well, you want to withdraw your motion?

Dr. MURPHY: Yes. I withdraw the motion and suggest we base it now, in addition to the Rickels, on the Fabre study.

Dr. CAMP: Are you moving, then, that in addition to the Rickels, we accept the Fabre?

Dr. RAPOPORT: With qualifications?

Dr. MURPHY: No.

Dr. KESSLER: You realize those are all outpatients.

Dr. CAMP: Yes, we realize that.

Dr. MURPHY: That is why I was trying to build in the support from the other studies.



*Dr. CAMP: Ma tutto ciò deve essere incluso in una mozione?*

*Questo è il nocciolo del problema secondo me. Penso che non approderemo mai a nulla se li includiamo tutti in una sola mozione.*

*Dr. OVERALL: La mozione è stata appoggiata? Io l'appoggio.*

*Dr. CAMP: È stato proposto e accettato che oltre allo studio Rickels, si accetti anche lo studio Fabre. Ci sono altri commenti? Coloro che accettano lo studio Fabre dicano "Sì".*

*(Ci fu un coro "Sì").*

*Dr. CAMP: Qualcuno si oppone?*

*Dr. McNAIR: Sì.*

*Dr. CAMP: Un voto contrario. La mozione è passata. Qualcuno propone una seconda mozione?*

*Dr. MURPHY: Penso che dovremmo votare per lo studio Feighner in attesa che venga accertato che non vi sono state interazioni significative tra il farmaco ansiolitico usato e le fondamentali risultanze di efficacia.*

*Dr. CAMP: Va bene. C'è qualcuno che appoggia questa mozione?*

*Dr. OVERALL: Sì.*

*Dr. CAMP: La mozione in discussione adesso è che oltre agli studi Rickels e Fabre, accettiamo anche lo studio Feighner, in attesa che venga accertato che non vi sono state interazioni con il farmaco ansiolitico.*

*Dr. RAPOPORT: Mi sembra che i dati riguardanti questo punto potranno essere messi a disposizione molto presto. È giusto?*

*Dr. CAMP: C'è qualche intervento? Allora tutti coloro che sono a favore dello studio Feighner nei termini appena esposti dicano "Sì"*

*(C'è un coro di Sì)*

*Dr. CAMP: Voti contrari?*

*Dr. McNAIR: Sì.*

*Dr. CAMP: But does it have to all be in one motion? That is the problem, as I see it. I do not think we are getting anywhere if we include them all in one motion.*

*Dr. OVERALL: Has the motion been seconded? I second it.*

*Dr. CAMP: It has been moved and seconded that in addition to the Rickels study, we accept the Fabre study. Is there any further discussion about that? All those in favor of accepting the Fabre study, say "Aye".*

*(There was a chorus of "Ayes").*

*Dr. CAMP: Any opposed?*

*Dr. McNAIR: Nay.*

*DR. CAMP: One opposed. That motion carries. Do I hear an additional motion?*

*Dr. MURPHY: I think we should vote on the Feighner study, pending the validation that there was no significant interaction between the anxiolytic drug used and the basic efficacy effects.*

*Dr. CAMP: All right. Is there a second to that motion?*

*Dr. OVERALL: Second.*

*Dr. CAMP: The motion now before the floor is that we accept in addition to the Rickels and the Fabre studies the Feighner study, pending validation that there is no significant interaction with anxiolytic drug usage.*

*Dr. RAPOPORT: For discussion on this, it is my impression that that information could be gotten in very short time period. Isn't that right?*

*Dr. CAMP: Is there any discussion on that? Well, then all those in favor of accepting the Feighner study under those circumstances, say "Aye".*

*(There was a chorus of "Ayes").*

*Dr. CAMP: Opposed?*

*Dr. McNAIR: Nay.*



## **Mozione conclusiva**

*Dr. CAMP: Un voto contrario. A questo punto abbiamo praticamente approvato la domanda stabilendo che il farmaco è sicuro ed efficace per i pazienti che soffrono di depressione maggiore e di depressione accompagnata da ansia. E abbiamo citato gli studi Rickels, Fabre e Feighner, in attesa di ulteriori dati, come prova di quanto sopra affermato. Ci sono altri commenti? Non mi giungono altri commenti. Possiamo considerare l'argomento concluso?*

*Dr. OVERALL: E per quanto riguarda le indicazioni sulle etichette?*

*Dr. KARTZINELL: Mi sembra di capire dalla mozione, oppure lei potrebbe chiarire, che nell'indicazione dovrebbe comparire depressione maggiore piuttosto che depressione endogena e depressione nevrotica.*

*Dr. CAMP: Era appunto questa la nostra intenzione.*

*Dr. OVERALL: E per quanto riguarda altri aspetti come l'assenza di effetti collaterali anticolinergici e così via? Oppure è ancora un problema da risolvere?*

*Dr. KARTZINEL: Dipende dalla Commissione. La commissione potrebbe presumere che noi ce ne occupiamo. Oppure la Commissione potrebbe raccomandare che esaminiamo i dati relativi oppure che esaminiamo i dati riguardanti i sintomi che subiscono un miglioramento nel corso di una settimana. Non credo che la Dr. Kessler abbia trattato in maniera specifica il problema dell'etichetta. Di solito ce ne occupiamo quando siamo arrivati a questo punto. Comunque ben vengano i commenti su questo problema. Non credo che debbano assumere la forma di mozione.*

*Dr. CAMP: Lei ha detto etichetta e non indicazioni, vero?*

*Dr. CAMP: One opposed. At this point, we have approved the protocol as substantially showing safety and effectiveness for patients with major depression and depression accompanied by anxiety. And we have cited the Rickels, the Fabre, and the Feighner studies, pending additional information, as supportive of that. Is there additional discussion? I hear no additional discussion. Shall we consider that topic concluded?*

*Dr. OVERALL: What about the indications for the label?*

*Dr. KARTZINEL: I could interpret from the motion, or you could clarify, that the indication should read for major depressive disorders, rather than endogenous and neurotic depression.*

*Dr. CAMP: That was the intent.*

*Dr. OVERALL: What about things like the absence of anticholinergic side effects and so on? Or is that a matter to be just worked out?*

*Dr. KARTZINEL: That is up to the Committee. The Committee could just assume we will work it out. Or the Committee could recommend that we look at the data on that or look at the data on the symptoms that improved within one week. I do not think Dr. Kessler specifically dealt with the labeling in detail. We do not usually get too much involved with it until we get past this point. But we will welcome any comments on the labeling. I do not think it has to be in the form of a motion.*

*Dr. CAMP: You did mean labeling and not indications?*



*Dr. OVERALL: Mi sembrava che quando si parla dell'efficacia in sette giorni e così via, si trattasse dell'etichetta e non delle indicazioni.*

*Dr. KARTZINELL: Ma, ci troviamo nel settore indicazioni dell'etichetta. È spesso di tipo promozionale l'indicazione che, senza considerare se i dati lo dimostrano o meno, noi escludiamo dalla etichetta, perché si tratta di una indicazione che può essere considerata implicita. Questo può essere permesso nella informazione pubblicitaria al medico se i dati lo dimostrano.*

*Ma non sono sicuro che possa considerarsi appropriata per il foglietto annesso alla confezione. Se quei commenti soddisfano la Commissione potremmo considerare questo problema.*

*Dr. CAMP: Ci sono altri commenti intorno a questo punto?*

*Dr. KARTZINELL: L'assenza di effetti anticolinergici è anche un'altra asserzione di tipo promozionale che spesso non è appropriata per l'etichetta, ma se in effetti questa si dimostra vera, gli studi relativi possono essere, in un modo o in un altro, inclusi nella promozione del farmaco.*

*Dr. CAMP: Se non ci sono altri commenti potremmo passare all'ultimo punto. Dobbiamo stabilire la data della prossima riunione.*

*Dr. HAYES: Mentre ci pensate su, vorrei ricordarvi che i materiali che vi sono stati inviati in quanto membri della Commissione sono documenti di lavoro e quindi in pratica non sono documenti pubblici e quindi non potete portarli via con voi.*

*Siete pregati di lasciarli o di consegnarli al Sig. Nelson che avrà cura di conservarli alla fine della riunione.*

*Dr. CAMP: Allora possiamo andare avanti e stabilire la data per la prossima riunione (discussione amministrativa)*

*Dr. OVERALL: I thought that when you talked about it being effective in seven days and so on, that is labeling, and not indications.*

*Dr. KARTZINELL: Well, it is in the indication section of the labeling. It is sort of a promotional type of claim that often, regardless of whether the data shows it or not, we exclude from the labeling, because it is sort of a pseudo implied indication. And we may allow it in advertising if the data supports it. But I am not sure it is appropriate for the package insert. If those comments satisfy the Committee, we will deal with it.*

*Dr. CAMP: Are there any other comments about that?*

*Dr. KARTZINELL: The anticholinergic thing is also another promotional type thing that often is not appropriate for labeling, but if it is in fact verified, the studies can be, in some way or another, put into the promotion of the drug.*

*Dr. CAMP: Well, if there are no further comments, we will move on to the last item of business, which is setting the date of the next meeting.*

*Dr. HAYES: While you are thinking about that, I would like to mention that the materials the members of the Committee were sent are working documents that are, in essence, not public, and that should you not wish to take them along with you, pass them up or leave them with Mr. Nelson at the end of the meeting, so that they will be taken care of appropriately.*

*Dr. CAMP: Why don't we go ahead and set the date of the next meeting, then? (Administrative discussion).*



*Dr. CAMP: Allora, se non abbiamo altro da discutere  
la riunione è chiusa.*

*(La riunione è chiusa alle ore 13,50).*

---

Dr. CAMP: Well, if there is no further  
business, we stand adjourned.

(Thereupon, at 1:50 o'clock p.m., the  
meeting was concluded).

---

**Wellcome Library**



