

L'evidenza scientifica a supporto di un nuovo farmaco

Doshi P, Jefferson T

The evidence base for new drugs

BMJ 2015; 350: h952

Köhler M, Haag S, Biester K et al

Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports versus regulatory reports, journal publications, and registry reports

BMJ 2015; 350: h796

Solo nel 2013, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha approvato l'ingresso nel mercato di 46 nuovi farmaci, mentre per 18 farmaci già presenti sono state approvate nuove indicazioni terapeutiche¹. Alla disponibilità di nuove opzioni di trattamento dovrebbero essere rese prontamente accessibili informazioni complete su benefici e danni da esse potenzialmente apportati, per consentire ai medici di proporre ai propri pazienti una strategia terapeutica efficace e allo stesso tempo sicura. La fonte migliore di tali informazioni è generalmente rappresentata dalle revisioni sistematiche di studi che raccolgono tutti i dati disponibili sul nuovo farmaco, revisioni considerate indispensabili sia alle società scientifiche, per sviluppare linee guida di pratica clinica, sia ai *policy maker*, per supportare politiche relative all'introduzione dei nuovi farmaci (i.e. rimborsi e prezzi).

È oramai un fenomeno noto, tuttavia, che i dati presenti negli studi clinici pubblicati siano spesso negativamente influenzati dal *reporting bias*^{2,3}, e un accesso pubblico ai *clinical study report*, ovvero alle fonti di informazioni più complete di uno studio clinico, abitualmente sottoposte alle autorità regolatorie, non è tuttora consentito⁴⁻⁶. Nonostante l'esistenza di standard riconosciuti a livello internazionale^{7,8} e di leggi promosse dai governi nazionali^{9,10} con l'obiettivo di migliorare la qualità delle informazioni riportate negli studi clinici, ad oggi i dati pubblicamente accessibili non permettono di valutare in modo obiettivo ed efficace i potenziali vantaggi dei nuovi farmaci rispetto alle opzioni terapeutiche già esistenti.

Un passo in avanti nella direzione di una maggiore trasparenza e qualità delle informazioni sull'efficacia dei farmaci è stato recentemente compiuto in Germania, dove dal 2011 è stata introdotta la valutazione precoce dei benefici dei nuovi farmaci, grazie all'approvazione dell'atto sulla riforma del mercato per i medicinali (*Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, AMNOG*)¹¹. Questa

nuova legge prevede che, in concomitanza dell'ingresso sul mercato di un nuovo farmaco, la società farmaceutica debba presentare un dossier standardizzato contenente tutte le prove di evidenza disponibili sui vantaggi aggiuntivi del proprio prodotto rispetto ad un trattamento già esistente. Tale dossier viene sottoposto alla valutazione dell'Istituto per la Qualità e l'Efficienza in Sanità (IQWiG) e i risultati delle analisi vengono pubblicati online e sono quindi accessibili al pubblico, costituendo una base solida di informazioni sia per la pratica clinica dei medici che per il processo decisionale dei *policy maker*. Sebbene non includano i *clinical study report*, i documenti AMNOG contengono comunque informazioni molto più dettagliate rispetto a quelle presenti in letteratura come in altre fonti attualmente accessibili, tra cui: dati estratti da studi post-marketing e studi di efficacia del nuovo farmaco versus altri farmaci, informazioni aggiuntive sui metodi utilizzati, analisi in sottopopolazioni di pazienti, e un elenco di tutti gli studi randomizzati e controllati del farmaco riguardo l'indicazione per la quale è stato approvato (dato spesso non reso disponibile da parte dell'EMA)¹².

Esistono tuttavia alcune limitazioni sull'utilizzo e il potenziale impatto dei documenti AMNOG. In primo luogo, la maggior parte dei documenti è redatta in tedesco, limitandone la diffusione a livello internazionale. In secondo luogo, le informazioni rese disponibili sono comunque frutto della valutazione di un istituto,



l'IQWiG, rappresentando quindi informazioni 'filtrate' e non originali, con un rischio di *reporting bias* comunque presente, tenendo anche conto del breve intervallo temporale (3 mesi) che l'IQWiG ha a disposizione per valutare le prove di evidenza e produrre il documento.

Nonostante questi limiti, i documenti AMNOG rappresentano un altro passo importante verso una completa visibilità e trasparenza degli studi clinici. Ci si auspica che al buon esempio promosso dal governo tedesco facciano presto seguito altre analoghe esperienze nazionali.

Elia Ferroni

Sistema Epidemiologico Regionale (SER)
Regione Veneto

BIBLIOGRAFIA

1. European Medicines Agency. Monthly statistics report: Dec 2013. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/01/WC500159715.pdf.
2. Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess* 2010; 14: 1-220.
3. Dwan K, Gamble C, Williamson PR, Kirkham JJ, Reporting Bias Group. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias: an updated review. *PLoS One* 2013; 8: e66844.
4. Wieseler B, Kerekes MF, Vervoelgyi V, McGauran N, Kaiser T. Impact of document type on reporting quality of clinical drug trials: a comparison of registry reports, clinical study reports, and journal publications. *BMJ* 2012; 344: d8141.
5. Wieseler B, Wolfram N, McGauran N et al. Completeness of reporting of patient-relevant clinical trial outcomes: comparison of unpublished clinical study reports with publicly available data. *PLoS Med* 2013;10: e1001526.
6. Doshi P, Jefferson T. Clinical study reports of randomised controlled trials: an exploratory review of previously confidential industry reports. *BMJ Open* 2013; 3: e002496.
7. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
8. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.
9. United States Congress. Food and drug Administration Amendments Act of 2007: title VIII clinical trial databases; section 801 expanded clinical trial registry data bank. 27 Sep 2007. <http://govtrack.us/congress/billtext.xpd?bill=h110-3580>.
10. European Parliament, Council of the European Union. Regulation (Eu) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC (Text with EEA relevance). *Official J European Union* 2014; 57(L 158): 1-76.
11. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz-AMNOG). *Bundesgesetzblatt Teil* 2010; 1: 2262-2277.
12. European Medicines Agency. European public assessment reports: background and context. 2014. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_000433.jsp&url=&mid=.

Dispositivi medici per la sostituzione di anca e ginocchio: un approccio basato sulle evidenze per valutare l'introduzione delle nuove tecnologie

Nieuwenhuijse MJ, Nelissen RGP, Schoones JW, Sedrakyan A

Appraisal of evidence base for introduction of new implants in hip and knee replacement: a systematic review of five widely used device technologies
BMJ 2014; 349: g5133

INTRODUZIONE

La recente introduzione di nuovi dispositivi ortopedici è stata oggetto di numerose indagini da parte della comunità scientifica e dei *policy maker* a causa di un numero consistente di insuccessi derivanti dall'immissione nel mercato di tali nuovi impianti.

Scienziati, medici, giornalisti e operatori sanitari hanno evidenziato la necessità di basare l'immissione di nuove tecnologie sull'evidenza scientifica e sullo sviluppo di infrastrutture che permettano questa valutazione. In questo studio, Nieuwenhuijse e colleghi vogliono esaminare in maniera sistematica la presenza di evidenze scientifiche a supporto dell'ormai ampio utilizzo di cinque nuove tecnologie ortopediche. Vengono confrontati dati derivanti da trial clinici, da studi osservazionali e da registri nazionali per valutare l'efficacia e la sicurezza delle tecnologie già esistenti.

Le cinque nuove tecnologie oggetto del presente lavoro sono relative all'intervento di sostituzione totale di anca (accoppiamento ceramica-ceramica, stelo con collo femorale modulare e accoppiamento non cemento-cemento per protesi non cementata) e di ginocchio (impianto ad alta flessibilità e impianto specifico in base al sesso del paziente).

METODI

I dispositivi considerati nel paper mostrano i seguenti requisiti:

1. sono innovativi e presentano, a priori, benefici superiori rispetto alle tecnologie esistenti;
2. presentano il dato di sopravvivenza riportato almeno in uno dei registri nazionali con il 99% di completezza;
3. presentano un dato di confronto con altri dispositivi in termini di sicurezza.

Sono stati interrogati, fino all'aprile 2014, i seguenti database