

# I C B

Investigación Clínica y Bioética

Boletín de la Sociedad Española de Farmacología Clínica dirigido a los Comités Éticos de Investigación Clínica

## Valoración de la efectividad de los medicamentos

... y también en este número:  
**Las normas de buena práctica clínica y la Conferencia Internacional de Armonización**

**E**n los últimos años, diferentes grupos han propuesto que en la práctica médica diaria se empleen sólo los medicamentos y procedimientos que hayan demostrado mayor eficacia y eficiencia sobre la salud de los ciudadanos.<sup>1</sup> Así, se han desarrollado diferentes métodos dirigidos a conocer la utilidad de las intervenciones médicas en condiciones similares a la práctica asistencial, tales como la investigación de resultados (*outcome research*),<sup>2</sup> los programas para conocer la efectividad de los tratamientos médicos (*medical treatment effectiveness program*),<sup>3</sup> los programas de gestión global de la enfermedad (*disease management program*)<sup>4</sup> y la medicina basada en la evidencia (*evidence-based medicine*).<sup>5</sup>

Uno de los objetivos comunes a todas estas propuestas ha sido ayudar al médico clínico a tomar decisiones racionales, mostrándole la evidencia científica de cuáles son los mejores tratamientos disponibles para una determinada enfermedad. Todas ellas se han basado hasta ahora en datos de eficacia (resultados hallados en ensayos clínicos), pero sería deseable que de forma gradual se incluyeran también datos de efectividad (resultados obtenidos en condiciones de uso habitual).

Aunque en algunos casos, los datos de eficacia y de efectividad puedan ser similares (oncología, SIDA, enfermedades infecciosas agudas y, en general, en los procesos que requieren pautas cortas de tratamiento), en muchos otros, los datos de efectividad pueden ser muy diferentes de los datos de eficacia, que tienden a sobrevalorar *a priori* el efecto terapéutico (procesos crónicos con o sin enfermedades

asociadas, pacientes polimedicados, pautas de tratamiento incómodas - varias dosis diarias, incidencia elevada de efectos adversos).

Aparte de las clásicas limitaciones que se han achacado a los ensayos clínicos para estimar la efectividad que tendrá el medicamento una vez comercializado (exclusión de pacientes con enfermedades asociadas y polimedicados; exclusión sistemática de poblaciones de riesgo como niños, ancianos o embarazadas; administración del fármaco durante cortos períodos de tiempo; monitorización estrecha del paciente), últimamente han aparecido nuevas críticas, como son el empleo de variables intermedias para valorar la eficacia final del producto<sup>6</sup> y la generalización de los resultados a todos los pacientes que han participado en el estudio, sin evaluar si en todos ellos han sido realmente beneficiosos o si pueden existir subgrupos en los que incluso hayan podido ser perjudiciales.<sup>7</sup> Todo ello resalta la dificultad y el peligro que se puede correr si se estiman datos de efectividad a través de los resultados de ensayos clínicos.

Por lo tanto, parece que la tendencia natural debe conducir a diseñar y realizar más estudios para conocer la efectividad de los medicamentos tras su comercialización, en especial con los destinados a tratar enfermedades frecuentes o crónicas, con los que van a ser consumidos por grupos de riesgo (niños, embarazadas, ancianos, polimedicados, pacientes con múltiples enfermedades asociadas) y en los casos en los que se prevea que el cumplimiento terapéutico no será adecuado. Para cumplir con este objetivo, se pueden emplear diferentes métodos.

1. Ensayos naturalísticos, con criterios de inclusión y exclusión muy laxos, de manera que poseen una mayor validez externa; no es la opción más recomendable, ya que siguen presentando alguna de las restricciones de los ensayos explicativos (selección de la población, seguimiento estrecho).
2. Estudios observacionales (estudios de cohortes, estudios de casos y controles y estudios transversales): en este tipo de estudios existe una mayor probabilidad de que aparezcan sesgos y de que se asocien factores de confusión, lo que dificultará la valoración de la verdadera efectividad del producto y hará necesario emplear técnicas para intentar minimizarlos (apareamiento, estratificación y análisis multivariante);<sup>8</sup> por otra parte, tienen la gran ventaja de medir la efectividad real del medicamento en las condiciones de uso habituales.
3. Bases de datos clínico-administrativos, que permiten incluir y seguir un gran número de sujetos tratados con diferentes medicamentos, con lo que se puede llegar a conocer, de forma más o menos fiable, la efectividad de éstos en la práctica asistencial. Sus principales ventajas son la rapidez en obtener resultados, su coste relativamente bajo y el disponer de información de un amplio número de pacientes, incluyendo los grupos de riesgo.<sup>9</sup> Sin embargo, dado que la mayoría de estas bases fueron creadas con fines administrativos, los principales problemas que presentan son la baja calidad de la información, que además suele ser incompleta, y la no existencia de validaciones sistemáticas de sus resultados, por lo que la fiabilidad y validez de estos estudios ha sido puesta en tela de juicio por muchos autores.<sup>10</sup>

En los últimos años, se han propuesto otras estrategias, como son la utilización complementaria de resultados de ensayos clínicos y de resultados de estudios observacionales efectuados a través de las mencionadas bases de datos (síntesis de estudios con diseños cruzados),<sup>11</sup> y la distribución aleatoria de los tratamientos en la práctica médica rutinaria, empleando sistemas electrónicos de registros de pacientes. Es de esperar que en un futuro surjan nuevas propuestas y que se llegue a disponer de más estudios de efectividad, lo que mejorará el conocimiento de los resulta-

dos de los medicamentos en la práctica clínica habitual y permitirá tomar decisiones acerca de las alternativas terapéuticas más efectivas e incrementar la calidad asistencial del paciente.

## Referencias

1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;268:2420-5.
2. Bootman JL. Pharmacoeconomics and outcomes research. *Am J Health-Syst Pharm* 1995;52(Suppl 3):S16-9.
3. Maklan CW, Greene R, Cummings M A. Methodological challenges and innovations in patient outcomes research. *Med Care* 1994;32(Suppl 1):JS13 - JS21.
4. Harris JM. Disease management: new wine in new bottles? *Ann Intern Med* 1996;124:838-42.
5. Guerra Romero L. La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. *Med Clin (Barc)* 1996;107:377-82.
6. Fleming TR, De Mets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med* 1996;125:605-13.
7. Horwitz RI, Singer BH, Makuch RW et al. Can treatment that is helpful on average be harmful to some patients? A study of the conflicting information needs of clinical inquiry and drug regulation. *J Clin Epidemiol* 1996;49:395-400.
8. Moses L. Measuring effects without randomized trials? Options, problems, challenges. *Med Care* 1995;33:AS8-AS14.
9. Neal RD, Heywood PL, Morley S. Real world data-retrieval and validation of consultation data from four general practices. *Fam Practice* 1996;13:455-61
10. Pringle M, Ward P, Chilvers C. Assessment of the completeness and accuracy of computer medical records in four practices committed to recording data on computer. *Br J Gen Pract* 1995;45:537-41.
11. Droitcour J, Silberman G, Chelimsky E. Cross-design synthesis. A new form of meta-analysis for combining results from randomized clinical trials and medical-practice data-bases. *Int J Tech Assess Health Care* 1993;9:440-9.

## Las normas de buena práctica clínica y la Conferencia Internacional de Armonización

Desde comienzos de la presente década, las agencias de regulación y las asociaciones de la industria farmacéutica de la Unión Europea, de Estados Unidos y de Japón, en presencia de observadores de la Organización Mundial de la Salud, han promovido la Conferencia Internacional de Armonización, cuyo objetivo es facilitar el desarrollo y la disponibilidad comercial de nuevos medicamentos. Las tres áreas de trabajo de la conferencia han sido «seguridad», «eficacia» y «calidad». <sup>1</sup> Entre los múltiples temas abordados se encuentran las normas de buena práctica clínica (BPC), que han sido aprobadas por el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) de la Unión Europea en enero del año en curso. <sup>2</sup>

Las normas de BPC aprobadas por el CPMP difieren en algunos aspectos de las que en su día fueron emitidas por este mismo organismo. <sup>3</sup> Su puesta en práctica en los estados miembros de la Unión Europea es responsabilidad de las autoridades sanitarias de cada país: es decir, mientras no se incluyan en legislación nacional, las BPC acordadas en la conferencia no son de carácter obligatorio. <sup>4</sup>

Desde hace unos meses, los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) de nuestro país interpretan estas recomendaciones de diversas maneras. Mientras que la mayor parte considera (correctamente) que la normativa aplicable en la puesta en marcha de los ensayos clínicos es la recogida en el Real Decreto 561/1993, algún CEIC solicita modificaciones a los protocolos sometidos a su evaluación, basándose en las nuevas disposiciones. Así, en un estudio multicéntrico internacional presentado a varios CEIC, uno de ellos ha solicitado, como única modificación, que se incluya la firma del investigador en el formulario de obtención del consentimiento por escrito. Este es un requerimiento incluido en las nuevas BPC, pero no en la normativa vigente, que sólo exige la firma del paciente. Además de causar cierto retraso en el proceso, de apro-

bación del protocolo, esta solicitud altera uno de los principios que se han puesto en práctica desde 1.993: el formulario de consentimiento informado ha de ser idéntico en todos los centros españoles participantes en un estudio. En el caso que nos ocupa, todos los centros, menos uno, tendrán un modelo común.

Al margen de que, en nuestra opinión, las nuevas BPC suponen un avance respecto a la protección de los derechos y de la seguridad y bienestar de los sujetos que participan en ensayos clínicos, entendemos que no deben aplicarse de forma obligatoria hasta que no sean incluidas en la normativa española. Esto es especialmente relevante para los ensayos multicéntricos, pues de otro modo se puede generar un cierto grado de confusión entre promotores, investigadores y CEIC, que no beneficiaría en absoluto la puesta en marcha de ensayos que, por otra parte, son valorados por los propios comités como ética y científicamente correctos. Por último, entendemos que es perfectamente aceptable que un ensayo se realice según las nuevas BPC si todos los involucrados (CEIC, investigadores y promotor) están de acuerdo y no se contraviene la normativa vigente.

### Referencias

1. Dal-Ré R. Coste, eficiencia y próximo futuro del desarrollo de nuevos fármacos. *Med Clin (Barc)* 1997;108:621-8.
2. Internacional Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. *ICH harmonised tripartite guideline. Guideline for good clinical practice*. ICH Secretariat. Ginebra, 1996.
3. CPMP Working Party on Efficacy of Drugs. *Good clinical practice for trials on medicinal products in the European Community*. III/3976/88-EN. Bruselas, 1990.
4. Barber N. Internacional conference on harmonization of technology requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:401-4.

## Comentario editorial

Las recomendaciones de la *International Conference on Harmonization* sobre las normas de buena práctica clínica adoptadas por la Unión Europea y por las agencias reguladoras de Estados Unidos y Japón para los ensayos clínicos comenzados con posterioridad al 17 de enero de 1997 son, efectivamente, recomendaciones. Sin embargo, en España se les ha dotado de rango legal: artículo 65.7 de la Ley del Medicamento y artículo 45.3 del Real Decreto 561/93. Además, en este último se especifica que "... se adaptarán a lo establecido en las «Normas de buena práctica clínica para ensayos clínicos con medicamentos en la Comunidad Europea» elaboradas por la Comisión de las Comunidades Europeas, *así como a posteriores revisiones de estas normas*". Por otra parte, el artículo 46 del citado Real Decreto, señala que las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas serán las responsables de verificar la observancia de dichas normas mediante las correspondientes inspecciones. En consecuencia, parece un signo de buen funcionamiento el que los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) intenten adaptarse a los nuevos requisitos, al igual que lo hacen los promotores de ensayos clínicos al solicitar, por ejemplo, la relación de miembros del CEIC que ha evaluado un determinado protocolo. En todo caso, a la hora de introducir nuevas exigencias es deseable una cierta flexibilidad y buena voluntad por parte de todos.

En relación al formulario de consentimiento informado, si bien es cierto que un único modelo facilita y agiliza el proceso de obtención del consentimiento, no debe olvidarse que la finalidad del mismo es tener la garantía, principalmente por parte del CEIC, de que el sujeto ha sido informado, comprende la información y otorga voluntariamente su consentimiento. A veces ello requiere que en el modelo «oficial» se introduzcan pequeñas modificaciones, que no lo alteran sustancialmente, sino que lo mejoran.

**Inés Galende.** *Servicio de Ordenación Farmacéutica. Comunidad Autónoma de Madrid.*

**Consejo editorial:** Diego Gracia (Director), Pau Salvà (Jefe de Redacción), Carles Vallvé (Secretario), Olav Bakke, Antonio Carcas, Joan Costa, Inés Galende, Angela Idoipe, M<sup>a</sup> Isabel Lucena, Jordi Llinares, Antonio Portolés, Carlos Rodríguez, Carlos Romeo Casabona, M<sup>a</sup> Antonia Serrano.

**Comité de redacción:** Olav Bakke, Inés Galende, Pau Salvà, M<sup>a</sup> Antonia Serrano, Carles Vallvé.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica  
ISSN 1131-8910  
Dep. Legal B-4772-1997

Servicio de Farmacología Clínica  
CSU Vall d'Hebron  
08035 Barcelona

Tel.: 934 28 3029  
Fax: 934 89 4109  
Suscripción: 1.300 ptas al año

El Boletín *ICB* es editado trimestralmente por la Sociedad Española de Farmacología Clínica gracias a una ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo. Además, las siguientes instituciones contribuyen a su publicación: Alcon-Cusí, Almirall-Prodesfarma, Asta, Boehringer Ingelheim, Byk-Elmu, Ciba-Geigy, Esteve, Faes, Ferrer, Glaxo Wellcome, Grifols, ICN-Ibérica, Janssen-Cilag, Knoll, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Otsuka, Rhône-Poulenc, Rorer, Roche, Rovi, Sanofi, Schering España, Searle, Serono, SmithKline Beecham, Tedec-Meiji, Uriach, Vita, Zambon y Zeneca. Los artículos y notas publicados en *ICB* no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.