

I C B

Investigación Clínica y Bioética

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

La gestión de ensayos clínicos

... y también en este número:
Evaluaciones económicas de medicamentos en los ensayos clínicos

La literatura sobre la gestión de ensayos clínicos (EC) se refiere a aspectos generales o a temas muy parciales de la misma.¹⁻³ A continuación expondremos nuestra experiencia en la gestión de EC, aunque sólo nos referiremos de forma sucinta a ciertos aspectos de EC multinacionales, que son los que más auge han tenido en los últimos años en nuestro país.

El plan de desarrollo clínico

En la gestión de EC hay que tener en cuenta múltiples factores. Para facilitar la exposición del tema, nos referiremos al plan de EC de un compuesto en fase de desarrollo – es decir, un fármaco no comercializado, una nueva entidad molecular (NEM) – para el que la central de I+D de la compañía solicita la contribución de España para participar en EC que constituirán parte de su expediente de registro. En la tabla 1 se recogen algunos de los factores a tener presentes para la gestión de EC. De ellos, los que en primera instancia van a determinar nuestra participación son el calendario previsto y la fecha en que estará disponible la autorización del PEI (producto en fase de investigación).

Las compañías suelen establecer un plan de desarrollo clínico preciso y ajustado. En él se indica cuándo debe estar disponible el expediente de registro para su presentación a las autoridades sanitarias; entonces se establece el calendario para el diseño, realización, análisis e informe de los EC. En el plan, las fases 2 y 3 de desarrollo clínico están, en ocasiones, solapadas, de forma que el periodo entre el final de la fase 2 y el comienzo de la 3 es de semanas y no de meses, como ocurría hace años. Con este panorama, la participación de España en el desarrollo clínico de NEM depende en gran medida de (a) el tiempo que se dispondrá desde que el

protocolo se haya finalizado hasta que se inicie el EC, (b) el tiempo previsto de reclutamiento de enfermos, y (c) la disponibilidad de la autorización del PEI – que se exige en algunos países (Reino Unido) pero no en otros (Francia, Holanda) –. Entonces se inicia el proceso por el que los departamentos médicos de los países donde se pretende realizar los EC deben acordar con la central en qué EC participarán, y el número de enfermos que incluirán en los mismos. Con respecto a esto último, es preciso señalar que en ocasiones, y por diversas razones, se exige un número mínimo de pacientes por país.

Acuerdo con los centros participantes

En la primera discusión del borrador del protocolo con cada centro, es aconsejable revisar y acordar diversos aspectos, entre los que destacan los referentes a la carga asistencial y la derivada de otros estudios que puedan impactar en el EC propuesto, qué colaboradores participarán (personal de plantilla, residentes, personal auxiliar), la necesidad de un coordinador del estudio en el centro, la colaboración y grado de participación de otros servicios, el carácter «competitivo» del reclutamiento entre centros y países, la procedencia de los enfermos a incluir, el uso de un laboratorio y de un sistema de aleatorización centralizados, la periodicidad de las reuniones del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), el presupuesto y formas de pago del EC, y el procedimiento de firma del contrato con la gerencia del centro. Siguiendo las normas de buena práctica clínica⁴ la revisión retrospectiva del número de pacientes que hubiesen sido elegibles en el centro en un período similar al que se dispondrá para el reclutamiento en el EC, es esencial para estimar y acordar el compromiso con cada investigador.

Personal de monitorización

Una vez comprometida la participación en un EC, no sólo hemos acordado el número de centros (y número de enfermos en cada centro), sino que también hemos tenido que calcular el personal de monitorización. Este cálculo se realiza mediante el concepto de «equivalente a tiempo completo» (ETC), que dará como resultado una cifra que indica la cantidad de personas involucradas por mes. El ETC totaliza el personal requerido considerando el porcentaje de tiempo dedicado al EC por cada persona. Así, el 100% del tiempo de dos personas y el 25% de una, equivalen a 2.25 ETC. Los factores señalados en la tabla 2 permitirán conocer con qué periodicidad se deberá monitorizar cada centro, aspecto clave para calcular el ETC y, por ello, el coste de monitorización en cada país. Así tanto a nivel local (en cada país) como a nivel global (central de I+D) se conocerá, con antelación, todos los recursos humanos y económicos necesarios para realizar el EC, lo que permitirá tomar decisiones sobre el aumento (o disminución) del número de pacientes (o centros) en cada país, si surgen problemas en alguno de ellos.

Evaluación ética y procedimiento administrativo

El proceso de aprobación de los protocolos de EC es un factor determinante, no sólo en la decisión de participar en un determinado EC, sino en el tiempo de que disponen los investigadores para reclutar el número de enfermos comprometido: su duración afecta de forma desigual a los diversos países, dependiendo de la complejidad de dicho proceso, que en España es de las más altas de Europa. Desde hace tiempo, sin embargo, se está discutiendo una Directiva que pretende unificar y agilizar este proceso en todos los países de la Unión Europea.

Hoy día, un buen número de CEIC tienen una sistemática de trabajo similar a la de otros países. Nuestros datos indican que desde la solicitud de aprobación a los CEIC hasta que la aprobación del EC llega al promotor transcurren 85 (\pm 53) días (mediana 69, intervalo 23-238). Lo llamativo es que más del 20% de este tiempo (media 21 [\pm 20] días, mediana 14, intervalo 1-104) es el que transcurre desde que el CEIC adopta una decisión hasta la recepción del informe por el promotor.⁵ Es evidente que si hay CEIC que envían el informe en pocos días (incluso en 24 horas), se podría esperar lo mismo del resto. En un futuro, cuando estén plenamente desarrollados los sistemas que garanticen la seguridad de la comunicación electrónica (Internet),⁶ su uso entre el CEIC y el promotor (y el investigador) aceleraría sustancialmente el proceso.

Otro aspecto es la firma del contrato entre el promotor y la gerencia del centro, cuya situación actual es preocupante, especialmente en atención primaria (aunque con excepciones como, por ejemplo, la Fundación Gol i

Tabla 1. Algunos factores clave a tener en cuenta en la gestión de ensayos clínicos de una nueva entidad molecular

Promotor Plan de desarrollo de la NEM y EC propuestos - Objetivos - Calendario - Presupuesto - Uso de placebo Experiencia en este área Necesidad de coordinador nacional
Enfermos Prevalencia/incidencia Tipo de centro asistencial Requerimientos específicos
Centros Experiencia en EC de NEM en desarrollo Servicios y personal involucrado Necesidad de coordinadores Pruebas diagnósticas específicas
Proceso ético-administrativo CEIC (revisión de protocolos) Contrato (firma de la gerencia) Autoridades sanitarias

Tabla 2. Factores para el cálculo del personal requerido para la monitorización de un ensayo clínico (EC)

Derivados del protocolo Complejidad del protocolo: - número de páginas de los CDR - expectativa de acontecimientos adversos - número de servicios participantes Uso de entrada remota de datos Laboratorio centralizado
Derivados del compromiso del departamento médico Número de centros Número de pacientes/centro Distribución geográfica de los centros Experiencia de los investigadores en EC similares Experiencia del promotor con los investigadores
Derivados del calendario de realización del EC Tiempo estimado para aprobaciones de CEIC y autoridades Tiempo estimado en la firma de contratos por la gerencia Tiempo disponible de reclutamiento de enfermos Duración del EC y número de enfermos participantes/mes

Gurina en Cataluña). En el ámbito hospitalario, en donde se dispone de más experiencia, a pesar de que existen centros (todavía minoría) en los que la discusión del contrato entre el promotor y la gerencia del centro se inicia antes de que el protocolo del EC haya sido aprobado por el CEIC, la firma del mismo consume en la mayoría de los casos un tiempo excesivo (mediana 41 días; intervalo 0-223 días).⁷ Una vez el CEIC ha aprobado el protocolo, la gerencia debería firmar el contrato en pocos días. Esto ocurre en algunos centros, como el Hospital Central de Asturias, en donde el CEIC tiene entre sus miembros al Director de Gestión, que hace una evaluación de las repercusiones económicas del EC en la misma reunión en la que se evalúa el protocolo: en 24 horas el contrato pasa a la firma de

gerencia.⁸ Este procedimiento, u otros que agilicen la firma de los contratos, supondría un beneficio para todos los implicados en la realización de EC en España.

El proceso de aprobación por el Ministerio de Sanidad ha cambiado sustancialmente en los últimos años. Habitualmente, la evaluación del PEI sólo se inicia cuando el promotor ha obtenido la aprobación del protocolo por el primer CEIC, por lo que, a diferencia de otros países europeos en donde no es necesaria la autorización del PEI ni del protocolo por las autoridades sanitarias, los investigadores españoles tienen que demorar su participación en el EC hasta la obtención de dichas aprobaciones. En todo caso, la puesta en marcha de la Agencia Española del Medicamento, es una oportunidad para que la Administración revise sus procedimientos de trabajo y, eventualmente, los agilice.

Reclutamiento de pacientes

El incumplimiento de las expectativas de reclutamiento es un mal endémico de los EC, sin que importe quién es el promotor de los mismos.^{2,9,10} Para intentar que cada investigador cumpla con su compromiso en el tiempo acordado, se pueden establecer diversas estrategias dependiendo de varios factores: quizás los más importantes sean el tipo de EC y la complejidad del protocolo, la población objeto del mismo y el tipo de centro en donde se llevará a cabo. Para cada EC y, en ocasiones, para cada centro, es aconsejable tener listo el plan de actuación antes de que se reciba la autorización administrativa. La literatura disponible sobre reclutamiento en EC es limitada,² y la mayor parte de ella procede de los EEUU,^{10,11} lo que, en ocasiones, dificulta trasladar a nuestro medio las estrategias descritas. Tan sólo conocemos un estudio realizado en España que aborde este asunto.¹²

Desde hace unos años, la mayor parte de los EC para el desarrollo de NEM se plantean con criterio competitivo entre centros y países. Ya están en el olvido los días en los que a cada centro (y país) se le respetaba el número de pacientes acordado inicialmente. En la actualidad, los centros que mejor tasa de inclusión de enfermos tengan superarán el compromiso acordado, dejando a otros sin la posibilidad de cumplirlo. Así, en un EC multinacional de fase 2 en asma, el 35% de los centros reclutaron el 70% de los pacientes, mientras que el 25% de ellos sólo incluyeron un enfermo (o ninguno).¹³ Que el reclutamiento sea competitivo, es algo que, como se ha mencionado, los investigadores deben saber (y asumir) desde la primera discusión del protocolo y siempre debe tratarse en la reunión de investigadores previa al inicio del EC. Además, los investigadores deben saber que si tras la entrega de medicación transcurre un periodo de tiempo previamente definido sin que recluten enfermo alguno, el promotor retirará la medicación, que se enviará a otro centro. Nuestra experiencia indica que el reclutamiento

competitivo es bien aceptado por los investigadores españoles, a pesar de que, en general, debido a la lentitud del proceso administrativo disponen de menos tiempo que sus colegas de otros países.

Laboratorio centralizado

En la actualidad se está generalizando la realización de las analíticas del EC en un laboratorio centralizado. Hay razones a favor y en contra de su empleo frente a la utilización del laboratorio de cada centro.¹⁴ En España, aunque en un principio se encontró cierta resistencia por parte de los investigadores, la mayor parte lo acepta sin mayores problemas. Es importante el adecuado entrenamiento de los colaboradores (generalmente personal auxiliar) en el proceso de obtención, preparación y envío de las muestras, lo que se debe hacer en la reunión de investigadores y en las visitas de inicio en cada centro. La selección de una compañía de mensajería adecuada es primordial para que las muestras lleguen al laboratorio en el tiempo previsto. Asimismo, se deberá disponer en cada centro de un medio rápido de comunicación (por ejemplo, fax) para que los resultados lleguen al investigador en el menor tiempo posible. El monitor deberá solventar cualquier problema que surja en este proceso.

Aleatorización centralizada

Existen diversos métodos de aleatorización (por bloques, estratificada, etc.) cuya idoneidad dependerá de cada EC. Sin embargo, se está generalizando el uso de la aleatorización centralizada. Ésta consiste en que el investigador, cuando ha de incluir un paciente, se debe poner en comunicación, generalmente por vía telefónica, con una oficina central que dispone de un «sistema» específico para ello. El sistema asignará al paciente el número de inclusión en el ensayo correspondiente y a un determinado grupo de tratamiento (desconocido para el investigador). Los números de inclusión se asignan consecutivamente a todos los enfermos, según el orden de comunicación con el «sistema». Para participar en el EC, es necesario entrenar a los investigadores en su uso. En general, no plantea grandes problemas pues la comunicación suele durar de uno a dos minutos por paciente. La aleatorización centralizada tiene, como es lógico, sus inconvenientes, pero, desde la perspectiva global del EC, presenta la gran ventaja de asegurar un equilibrio en el número de casos asignado a los grupos de tratamiento. Además, tiene otras dos ventajas nada despreciables. En cuanto al coste, limita de forma considerable la cantidad de fármaco necesario para la realización del EC, si se compara con la clásica aleatorización por bloques y por centros.¹⁵ La segunda ventaja, es que permite que el promotor conozca el reclutamiento global (y por país) del EC en tiempo real, información muy útil para la toma de decisiones sobre la marcha del EC.

Papel del coordinador en el centro

La participación en un EC supone un volumen de trabajo considerable, no sólo para el investigador principal y los investigadores asociados, sino también para los colaboradores, médicos o no, que han de realizar tareas clínicas y no clínicas de importancia para el estudio. Uno de los factores que con frecuencia impide la participación de un centro (o que limita el número de pacientes a incluir) es la colisión entre la carga de trabajo que requiere el EC y la carga de trabajo asistencial habitual. Todavía se encuentran investigadores que concentran en su persona todas las tareas que conlleva un EC. Sin embargo, una buena gestión permitiría que, tras una planificación previa de las tareas, se identificase cuáles de ellas han de ser realizadas por un clínico, cuáles por un técnico y cuáles por cualquier otro colaborador sin formación técnica o clínica, siempre bajo la supervisión de los investigadores. Si los clínicos y técnicos participantes se limitan a realizar sólo las tareas específicamente ligadas a su cualificación, es probable que, en un gran número de EC la carga de trabajo que habrían de añadir a su actividad asistencial produjese un impacto muy reducido sobre ésta última.

Desde hace años se viene utilizando con frecuencia creciente la figura de lo que se ha venido en denominar «coordinador del estudio» (CE) en cada centro. En nuestra experiencia, desde la implantación prácticamente sistemática del CE, los investigadores han reconocido su utilidad, especialmente porque facilita la realización del EC, mejora la calidad de los datos recogidos y, además, les permite ser más ambiciosos en sus compromisos sobre el número de pacientes a incluir.

Entrada remota de datos

Se denomina «entrada remota de datos» a la sustitución del cuaderno de recogida de datos (CRD) en papel por un CRD electrónico: los centros participantes son provistos por el promotor de un ordenador, un módem y una línea telefónica. El investigador, o la persona por él designada, escribe los datos recogidos sobre páginas electrónicas que, una vez validadas por él mismo, son enviadas a través del módem directamente al centro de entrada de datos. Allí nadie ha de transcribir dato alguno, sino sólo aplicar ciertos controles automatizados; si se detectan incoherencias el mismo sistema permite comunicarse con el investigador para aclararlas. El monitor, generalmente, puede ver en tiempo real las comunicaciones que tienen lugar entre los investigadores y el centro de entrada de datos, con lo que las visitas de monitorización pueden ser preparadas y programadas de un modo más eficiente.

Es probable que en no mucho tiempo se superen los dos principales problemas asociados con la entrada remota de datos: problemas técnicos (calidad del software y del servicio telefónico) y falta de soltura en el uso de ordenadores en algunos centros (el entrenamiento previo es imprescindible).

Conclusión

Como se comentó al principio, este trabajo sólo se ha ocupado de algunos de los aspectos que se deben tener en cuenta en la gestión de EC. Otros muchos temas, como la comunicación de acontecimientos adversos, el control de calidad de los datos obtenidos en el EC, el cálculo pormenorizado y la gestión del presupuesto, el diseño y puesta en práctica de planes de contingencia, el papel del coordinador nacional del EC, la preparación y provisión de las muestras de fármaco, los sistemas de garantía de calidad (auditorías clínicas) y todo lo referente a las labores a realizar una vez el EC ha sido concluido, se han quedado en el tintero. La gestión de EC ha de basarse en una buena y rápida comunicación entre todos los participantes, desde la central de I+D a todos los colaboradores en cada centro, en un ambiente de compromiso mutuo.

Referencias

1. Spilker B. *Guide to clinical trials*. New York: Raven Press, 1991.
2. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamental of clinical trials*. St Louis: Mosby, 1996.
3. Farrell B. Efficient management of randomised controlled trials: nature or nurture. *BMJ* 1998; *317*:1236-9.
4. CPMP. Working party on efficacy of medicinal products. Good Clinical Practice for trials on medicinal products in the European Community. III 3976/88-EN. Final. Brussels, July 1990.
5. Dal-Ré R, Espada J, Ortega R. Performance of research ethics committees in Spain. A prospective study of 100 applications of clinical trial protocols on medicines. *J Med Ethics* 1999; *25*:268-73.
6. Hopp DI. Three topics in integral to the use of the Internet for clinical trials: connectivity, communication, and security. *Drug Inform J* 1998; *32*:933-9.
7. Dal-Ré R, Aguilar L, García-Losa M, Luque A. La dirección de los hospitales y el contrato de los ensayos clínicos con medicamentos. *Med Clin (Barc)* 1997; *108*:437-8.
8. Sanchis JA. La investigación clínica, una inversión de futuro y un beneficio para la sociedad. En: *Competitividad de España frente a Europa en investigación clínica*. Madrid: Ergon, 1997:45-8.
9. Macintyre IMC. Tribulations for clinical trials. Poor recruitment is hampering research. *BMJ* 1991; *302*:1009-100.
10. Spilker B, Cramer JA. *Patient recruitment in clinical trials*. New York: Raven Press, 1992.
11. Lovato LC, Hill K, Hertert S, Hunninghake DB, Probstfield JL. Recruitment for controlled clinical trials: literature summary and annotated bibliography. *Controlled Clin Trials* 1997; *18*:328-57.
12. García-Losa M, Dal-Ré R, García-Mendez E. Improving patient recruitment in clinical trials: lessons from one multicentre study in asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1995; *39*:211-2.
13. Dal-Ré R, Ortega R, Espada J. Eficiencia de los investigadores en la selección de los enfermos para ensayos clínicos: a propósito de un estudio multinacional. *Med Clin (Barc)* 1998; *110*:521-3.
14. Schulz H, See W. Central laboratories for clinical trials. *Applied Clin Trials* 1998; *7*:46-8.
15. Bernstein D, Grimes I. Statistical planning and clinical supplies. *Applied Clin Trials* 1998; *7*:44-54.

Evaluaciones económicas de medicamentos en los ensayos clínicos

Las evaluaciones económicas de medicamentos (EEM) pueden definirse como la comparación de los costes y efectos de varias opciones terapéuticas, con el fin de elegir la más eficiente. Cada vez es más frecuente que uno de los objetivos de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sea la evaluación económica de los tratamientos comparados. Como el ECA es el mejor método para estudiar la eficacia de los fármacos, parece lógico que también se considere un instrumento adecuado para realizar EEM. Las EEM realizadas dentro de ECA representan una excelente oportunidad para generar información sobre la eficiencia de los nuevos fármacos. Además, en los ECA es relativamente sencillo recoger, junto al resto de las variables clínicas, la información referente a la utilización de recursos. Basta con incluir en el «cuaderno de recogida de datos» una «hoja de utilización de recursos», donde se vaya contabilizando el número de recursos sanitarios (dosis, número de visitas, días de hospitalización, pruebas diagnósticas, etc.) empleados a lo largo del tratamiento.

A pesar de estas ventajas, la integración de EEM dentro de los ECA no está exenta de dificultades y a menudo resulta difícil lograr un equilibrio entre los diferentes objetivos de estos estudios.¹ El principal inconveniente de utilizar ECA como vehículos para realizar EEM reside en que estas últimas tratan de determinar el impacto clínico y económico de las diferentes opciones cuando se utilizan en la práctica clínica diaria. Por tanto, los datos importantes para la toma de decisiones no serían los proporcionados por estudios económicos realizados en el contexto de ECA, sino aquellos que tuvieran en cuenta la extraordinaria complejidad del entorno sanitario actual.

Sin embargo, una cosa es reconocer que los ECA no son el método perfecto para realizar EEM y otra muy distinta afirmar que no deban utilizarse con esta finalidad. Si bien es cierto que los ECA diseñados específicamente para determinar el coste-efectividad de varias opciones terapéuticas son casi inexistentes, es muy frecuente que las EEM sean uno de los *objetivos secundarios* de los ECA.² Desde un punto de vista metodológico, el principal reto de estos estudios es como lograr conclusiones generalizables utilizando un método cuya limitación suele ser, precisamente, la falta de validez externa. El presente trabajo revisa las principales características de los ECA que incorporan EEM y propone algunas soluciones prácticas sobre la forma más idónea de llevarlas a cabo.

¿Cuándo y cómo deben plantearse EEM dentro de los ECA?

Las EEM están justificadas siempre que existan indicios de que puede haber diferencias en los costes o en los resultados sanitarios de las opciones comparadas. Deberían iniciarse lo antes posible, ya que de lo contrario, podría suceder lo que algún autor, agudamente, ha señalado: «siempre es demasiado pronto para evaluar una nueva tecnología hasta que, de repente, es demasiado tarde».³ Aunque, en general, no se recomienda realizar EEM durante las fases I y II, debido a que los criterios de inclusión excesivamente restringidos generarían unas conclusiones muy poco generalizables, en ese momento ya podrían plantearse estudios de coste de la enfermedad, que permitiesen recoger información necesaria para, posteriormente, llevar a cabo estudios más complejos. Por otra parte, si el nuevo fármaco pudiera tener algún efecto sobre la calidad de vida de los pacientes, sería el momento adecuado para desarrollar y validar los correspondientes instrumentos de medida.

La fase III sería el momento idóneo para medir, además de la eficacia y seguridad del nuevo fármaco, los recursos utilizados por cada paciente. La información así generada también presenta algunas limitaciones, ya que las condiciones de la fase III difieren todavía de las reales, lo que condiciona que puedan existir algunas diferencias entre los costes (normalmente son mayores en el ensayo clínico) y los efectos (eficacia frente a efectividad). A pesar de estas limitaciones, esta información puede ser extremadamente útil para tener elementos que ayuden a decidir sobre la financiación del fármaco por el Sistema Nacional de Salud, contribuir a fijar su precio y servir como criterio de selección en su posterior utilización.⁴

Por último, si las condiciones en las que se ha estudiado el fármaco distasen mucho de las que tienen lugar en la práctica clínica, podría estar indicado realizar estudios en fase IV, flexibilizando aún más los criterios de selección de la muestra, la monitorización del estudio, las condiciones de utilización de los fármacos comparados y utilizando nuevos comparadores.

Desde un punto de vista práctico, las EEM tendrán unas características distintas si se realizan dentro de ensayos clínicos explicativos o de ensayos clínicos

pragmáticos.⁵ El objetivo principal de los EC explicativos es evidenciar los efectos farmacológicos intrínsecos de las moléculas comparadas. Para lograrlo, es preciso crear unas condiciones experimentales y controladas que garanticen la eliminación de cualquier tipo de interferencia y minimicen la aparición de sesgos. En general, estos estudios podrían corresponder a los ECA en fase II y fase III inicial. Los ECA pragmáticos son aquellos cuyo objetivo principal es determinar los efectos de un fármaco al utilizarlo en la práctica clínica habitual.⁶ Se trataría de estudios con muestras heterogéneas de pacientes y en los que el análisis estadístico se realizase «por intención de tratar». Corresponderían a algunos ECA en fase III y, sobre todo, en fase IV.

Siguiendo la misma clasificación, las EEM podrían ser realizadas dentro de ECA explicativos y de ECA pragmáticos. En el primer caso, las EEM deberían estar su-peditadas al objetivo de estos estudios: determinar si existen diferencias en la eficacia. Por lo tanto no estaría justificada ninguna modificación en el diseño de un ECA encaminada a obtener datos económicos con una mayor validez externa, ya que ello supondría renunciar al objetivo principal de tales estudios.

En el caso de las EEM dentro de ECA pragmáticos ocurriría lo contrario. Puesto que se trata de determinar la efectividad de las diferentes opciones, serían vehículos adecuados para realizar EEM y podría estar plenamente justificado establecer criterios de selección más flexibles, ampliar el número de comparadores, incluyendo aquellos que han demostrado una mayor eficiencia o a los que se supone sustituirá el nuevo fármaco en estudio, realizar un seguimiento más prolongado de los pacientes, permitir que las dosis de los fármacos o incluso las visitas médicas y pruebas diagnósticas pudieran ser decididas por cada uno de los investigadores, etc.

Sin embargo, cualquier tipo de modificación del diseño de un ECA debería plantearse valorando con cuidado si los hipotéticos beneficios compensan sus potenciales inconvenientes, fundamentalmente la pérdida de validez interna del estudio.^{7,8} Como es obvio, cuanto más avanzado se encuentre el desarrollo del fármaco, más argumentos habría para realizar cambios.

Un planteamiento práctico

Por tratarse de una disciplina relativamente nueva, aún existen algunos aspectos controvertidos sobre la forma más óptima de integrar las EEM dentro de los ECA. A continuación se enumeran una serie de recomendaciones prácticas sobre la forma de realizarlos (ver la tabla 1).

Recogida de los recursos sanitarios utilizados. Puesto que una parte de la evaluación farmacoeconómica consiste en el análisis de los costes de los tratamientos comparados, es preciso recoger el número de recursos

sanitarios utilizados durante el ECA en las diferentes ramas de tratamiento.

Clásicamente, los costes sanitarios se han clasificado en directos e indirectos.⁹ Los primeros son los derivados de los servicios médicos y se dividen a su vez en «médicos» y «no médicos». Los costes directos médicos están relacionados con el fármaco y el cuidado médico e incluyen los costes del fármaco, pruebas diagnósticas, consultas, coste del tratamiento de los efectos adversos, hospitalización, etc. Los costes no médicos incluyen transporte al hospital, servicios sociales, fisioterapia, cuidados en casa, etc.

Los costes indirectos son los relacionados con cambios en la capacidad productiva de los pacientes, fundamentalmente la pérdida de días de trabajo. A pesar de su importancia, a menudo no es fácil evaluarlos, por lo que, en caso de recogerse, se recomienda analizarlos y presentarlos separadamente de los costes directos.

Selección de los recursos sanitarios más relevantes. Normalmente, son unos pocos recursos sanitarios los que condicionan el coste de un determinado tratamiento. Por ello, no suele estar justificado el enorme esfuerzo que supondría la recogida exhaustiva de todos los recursos utilizados durante el estudio.² Parece más razonable determinar *a priori* cuáles serán los más utilizados y los más caros, de forma que sean representativos de los costes incurridos durante el estudio. Por ejemplo, en un estudio en el que los diagnósticos se realicen mediante TAC craneal o mediante ecocardiografía, quizás no sea preciso recoger de forma sistemática pruebas diagnósticas de bajo coste (por ejemplo, hemograma o

Tabla 1. Nueve recomendaciones prácticas para realizar evaluaciones económicas dentro de los ensayos clínicos

- Deben identificarse y recogerse los recursos sanitarios más importantes.
- Deben recogerse los recursos adicionales, tratando de separarlos de los condicionados por el protocolo del ECA.
- No debería modificarse el diseño de los ECA explicativos por el hecho de que incorporen una evaluación económica.
- En los ECA pragmáticos pueden estar justificadas las modificaciones del diseño encaminadas a lograr una mayor validez externa de las conclusiones.
- El tamaño muestral del ECA debe calcularse en función de las variables principales de valoración y no en función de las posibles diferencias en los costes.
- Con frecuencia, las variables no se distribuyen según la ley normal, por lo que es necesario utilizar pruebas estadísticas no paramétricas.
- Se recomienda expresar los resultados en forma de intervalos de confianza.
- En estudios internacionales puede ser conveniente adaptar la recogida de recursos sanitarios en función de las prácticas médicas españolas.
- Se recomienda realizar sistemáticamente análisis de sensibilidad con aquellas variables sobre las que existe mayor incertidumbre o mayor variabilidad.

análisis elemental de orina), ya que, con total seguridad no modificarán los resultados finales. De la misma forma, en un estudio de oncología tendría sentido recoger las intervenciones de mayor coste (hospitalización, antieméticos, radioterapia, transfusiones) pero no los más baratos (los analgésicos administrados).

Selección de los recursos que no están condicionados por el protocolo. Para evitar la distorsión que supondría realizar el análisis incluyendo los recursos sanitarios prefijados por el protocolo del ECA, se recomienda recoger exclusivamente los recursos «adicionales», es decir aquellos que no están predeterminados en el protocolo. Estos recursos son los que probablemente determinarán las diferencias económicas entre los diversos tratamientos.² Es conveniente definir la utilización en la práctica clínica habitual de los recursos condicionados por el protocolo. Por ejemplo, si éste último indica que las vistas médicas deberán realizarse semanalmente, pero la práctica habitual es realizarlas una vez al mes, en el análisis final debería incluirse este último dato. Esta estimación suele realizarse recurriendo a paneles de expertos o a revisiones de historias clínicas de pacientes similares a los incluidos en el estudio.¹

Cálculo del tamaño muestral de los ECA con evaluación económica. El número de pacientes necesario para detectar diferencias estadísticamente significativas desde el punto de vista clínico puede no ser suficiente para detectarlas desde el económico.¹⁰ Aunque se trata de un tema complejo, se han propuesto varios métodos para calcular el tamaño muestral de estos estudios.¹¹ Sin embargo, más allá de las discusiones metodológicas, la pregunta pertinente sería si una vez que la muestra es suficiente para detectar diferencias estadísticamente significativas en la eficacia, en la efectividad, o en ambas, *es necesario o ético seguir reclutando pacientes con el único fin de demostrar la existencia de diferencias económicas*. Teniendo en cuenta el valor exclusivamente orientativo de las EEM realizadas dentro de ECA, parece más prudente mantener el tamaño muestral necesario para demostrar diferencias en la eficacia o en la efectividad y plantear después del ECA, si fuese necesario, estudios

observacionales adicionales encaminados a completar la información sobre la utilización de recursos.¹²

Expresión de los resultados de los estudios coste-efectividad. En las EEM realizadas dentro de ECA, es frecuente encontrar que la mayor parte de los recursos utilizados se concentra en unos pocos pacientes. Con frecuencia, esto da lugar a una gran dispersión de los datos (es habitual que la desviación estándar sea superior a la media) y hace que las muestras no se distribuyan según la ley normal, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de aplicar las pruebas estadísticas correspondientes.

Por otra parte, es frecuente que los resultados de los análisis coste-efectividad se expresen como estimaciones puntuales (por ejemplo, el tratamiento A cuesta 2 millones de pesetas por año de vida ganado respecto al B). Sin embargo, sería más adecuado expresarlos en forma de intervalos de confianza (por ejemplo el tratamiento A cuesta de 1,5 a 2,5 millones de pesetas por año de vida ganado respecto al B), ya que, como en el caso de las variables clínicas, este tipo de resultado informa mucho mejor sobre la magnitud de las diferencias reales.¹³

Variabilidad de la práctica clínica. Un problema que se plantea con frecuencia en los estudios multicéntricos internacionales es el de la representatividad. Aunque puede ser discutible, se acepta que los resultados clínicos generados en un determinado país son aplicables al resto. Sin embargo, no ocurre lo mismo con la utilización de recursos sanitarios.¹⁸ Las prácticas médicas y los costes pueden mostrar notables diferencias internacionales (e incluso nacionales y regionales). Tales variaciones hacen que, en ECA internacionales, pueda ser conveniente adaptar las hojas de utilización de recursos a la estructura sanitaria española.

Además es probable que los centros que participan en un estudio no tengan costes unitarios. Podría defenderse la conveniencia de realizar el análisis con los costes reales de cada uno de los centros, para que las conclusiones fuesen más exactas. Sin embargo, lo normal es que la complejidad de este procedimiento no justifique sus hipotéticas ventajas.

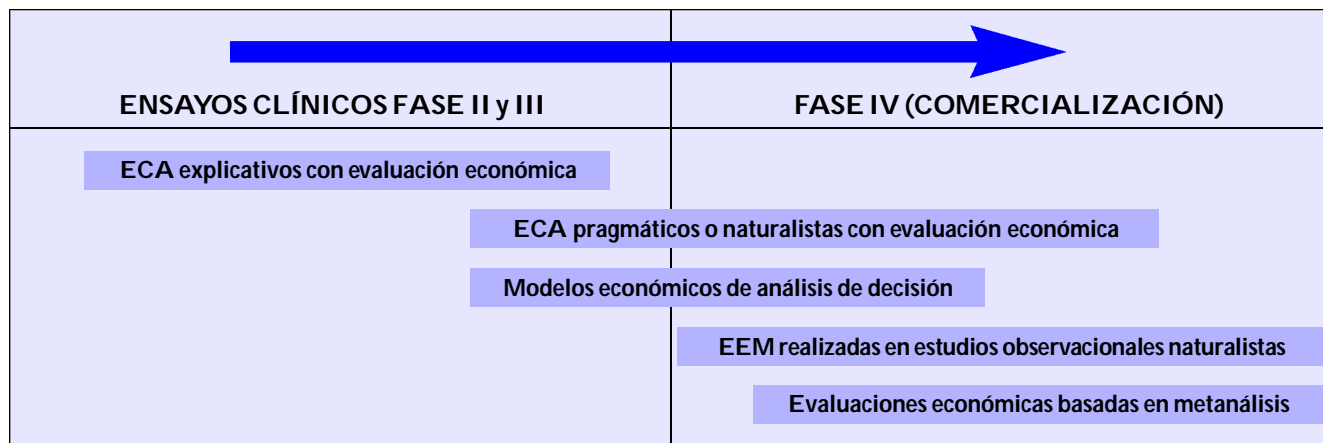


Figura 1. Integración de las evaluaciones económicas a lo largo del desarrollo clínico de los medicamentos

Análisis de sensibilidad. En todas las EEM se recomienda realizar sistemáticamente un análisis de sensibilidad.¹⁴ Dicho análisis consiste en modificar el valor de las variables más importantes o aquellas en las que existe mayor incertidumbre y valorar el impacto de dichas variaciones en los resultados del estudio. Por ejemplo, si la hospitalización es uno de los recursos más frecuentemente utilizados y además existen variaciones importantes en este coste entre los centros participantes, podría repetirse el análisis con los valores mínimo y máximo para comprobar la «sensibilidad» de los resultados a esos cambios. Los extremos elegidos para realizar el análisis de sensibilidad podrían ser los valores extremos o los límites del intervalo de confianza del 95% de dicho valor. Quizás el análisis ponga de manifiesto que la intervención sólo es rentable para aquellos centros con un alto coste por día de hospitalización, pero no para el resto. En la medida de lo posible, habría que identificar *a priori* las variables con las que se realizará el análisis de sensibilidad.

Conclusión

Idealmente, las evaluaciones económicas de medicamentos deberían realizarse utilizando métodos con alta validez externa y sus resultados deberían estar disponibles desde el momento de la comercialización de los fármacos. Resulta muy difícil conseguir ambos objetivos al mismo tiempo¹⁵ y lo razonable es tratar de obtener la mejor información posible en cada momento, empezando lo antes posible. En la figura 1 se describe la posible integración de las EEM a lo largo de un desarrollo clínico de fármacos: inicialmente, mediante su integración en los ECA, lo que permitiría contar con resultados orientativos, útiles para las decisiones sobre financiación; después, mediante otros estudios (ECA pragmáticos, modelos de análisis de decisión y estudios naturalistas), encaminados a lograr una mayor validez

externa. Estos estudios *complementarían y confirmarían o no* los hallazgos preliminares. Aunque es necesario seguir investigando para solucionar las limitaciones señaladas al inicio de este trabajo, la utilidad de la información generada justifica plenamente el esfuerzo adicional que supone realizar evaluaciones económicas de medicamentos dentro de los ensayos clínicos.

Referencias

1. Sacristán JA. Evaluación económica de fármacos en los ensayos clínicos. En: JA Sacristán, X Badía, J Rovira (eds). *Farmacoeconomía: Evaluación económica de medicamentos*. Madrid: Editores Médicos, 1995:101-14.
2. Haycox A, Drummond M, Walley T. Pharmacoeconomics: integrating economic evaluation into clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:559-62.
3. Buxton MJ. Problems in the economic appraisal of health new technology: the evaluation of heart transplants in the UK. En: MF Drummond (ed). *Economic appraisal and health technology assessment*. Oxford Medical Publications, 1987.
4. Badía X, Sacristán JA. La evaluación económica de medicamentos: efectos en la industria farmacéutica y en la administración sanitaria. *Rev San Hig Púb* 1995;69:17-27.
5. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Chron Dis* 1967;20:637-48.
6. Roland M, Torgerson DJ. What are pragmatic trials? *BMJ* 1998;316:285.
7. Freemantle N, Drummond M. Should clinical trials with concurrent economic analyses be blinded? *JAMA* 1997;277:63-4.
8. O'Brien B. Economic evaluation of pharmaceuticals. Frankenstein's monster or vampire of trials? *Med Care* 1996;34:DS99-108.
9. Sacristán JA, Soto J, Reviriego J, Galende I. Farmacoeconomía: el cálculo de la eficiencia. *Med Clin* 1994;103:143-9.
10. Gray AM, Marshall M, Lockwood A, Morris J. Problems in conducting economic evaluations alongside clinical trials. Lessons from a study of case management for people with mental disorders. *Br J Psychiatry* 1997;170:47-52.
11. Polsky D, Glick HA, Willke R, Schulman K. Confidence intervals for cost-effectiveness ratios: a comparison of four methods. *Health Econ* 1997;6:243-52.
12. Sacristán JA, Day SJ, Navarro O, Ramos J, Hernández JM. Use of confidence intervals and sample size calculations in health economic studies. *Ann Pharmacother* 1995;29:719-25.
13. Sacristán JA, Obenchain RL. Reporting cost-effectiveness analyses with confidence. *JAMA* 1997;277:375.
14. Briggs A, Schulper M, Buxton M. Uncertainty in the economic evaluation of health care technologies: the role of sensitivity analysis. *Health Economics* 1994;3:95-104.
15. Drummond MF. Experimental versus observational data in the economic evaluation of pharmaceuticals. *Med Decis Making* 1998;18 (Suppl.13):S12-S17.

José Antonio Sacristán. *Departamento de Investigación Clínica, Lilly S.A. Madrid*

Consejo editorial: Diego Gracia (Director), Pau Salvà (Jefe de Redacción), Carles Vallvé (Secretario), Olav Bakke, José Nicolás Boada, Xavier Carné, Joan Costa, Jesús Frias, Inés Galende, Juan A. García Vicente, Cándido Hernández, Ángela Idoipe, Antonio Portolés, Carlos Rodríguez, Carlos Romeo Casabona, M^a Antonia Serrano.

Comité de redacción: Olav Bakke, Inés Galende, Pau Salvà, M^a Antonia Serrano, Carles Vallvé.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica
ISSN 1131-8910
Dep. Legal B-9353-1993

Servicio de Farmacología Clínica
CSU Vall d'Hebron
08035 Barcelona

Tel.: 934 28 30 29
Fax: 934 89 41 09
Suscripción: 2.500 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. Las autoridades sanitarias de Castilla-La Mancha, Murcia y de la Comunidad Valenciana también contribuyen a su publicación. Además *ICB* recibe apoyo económico de las siguientes instituciones: Almirall-Prodesfarma, Amgen, Asta, AstraZeneca, Bayer, Biomedical Systems, Boehringer Ingelheim, Byk-Elmu, Esteve, Faes, Farmaindustria, Ferrer, Glaxo Wellcome, Grifols, Hoechst Marion Roussel, ICN Ibérica, Janssen-Cilag, Knoll, Lácer, Merck Farma y Química, Merck Sharp & Dohme, Miquel, Novartis, Pharmacia-Upjohn, Phoenix International España, Roche, Rhône-Poulenc Rorer, Rovi, Sanofi-Winthrop, Schering España, Searle, Serono, Servier, SmithKline Beecham, Solvay, Uriach, Vita-Invest y Zambon. Los artículos y notas publicados en *ICB* no pueden ser reproducidos sin permiso escrito.