



bg

Avaluació de l'eficàcia dels tractaments

Quan davant d'un problema clínic hi ha diverses opcions terapèutiques, les decisions s'han de prendre a partir de la valoració dels **efectes beneficiosos** i els **riscos** comparatius. En el número anterior ens vàrem centrar en l'avaluació dels efectes adversos dels medicaments i els nous reptes que es plantegen en farmacovigilància (vegeu Butll Groc 2008;21:5-8). En aquest número revisem alguns conceptes sobre avaluació de l'eficàcia.

Patirà menys el pacient amb aquest tractament? Tindrà més probabilitat de guarir? Aquest tractament li reduirà el risc de patir una malaltia? Per respondre a aquestes preguntes cal avaluar primerament els resultats obtinguts en assaigs clínics, i prioritzar les dades sobre les **variables clíniques útils per als pacients** (per ex., mortalitat, dolor, minusvalidesa, trastorn funcional, o qualitat de vida) (vegeu el Quadre 1).¹

De vegades la **variable** examinada no és la que interessa més als pacients. Així per exemple, en els assaigs clínics de prevenció i tractament de les náusees i vòmits per quimioteràpia anti-neoplàstica, s'atorga més validesa als resultats sobre els vòmits, els quals són considerats una variable més dura, que als referents a les náusees (una variable més tova). No obstant, generalment els pacients donen més importància a la náusea que al vòmit, perquè sovint la primera s'alleuja amb el segon, i perquè la inhibició del vòmit pot impedir la millora de la náusea. D'altra banda, es dona poca importància als efectes adversos; per ex., al fet que en un assaig clínic hi hagi més retirades del tractament en el grup experimental que en el control, a causa d'efectes adversos. En la pràctica clínica, a més, per als pacients que han de suspendre el tractament

a causa d'efectes adversos, el fàrmac "no és eficaç".

Sovint s'avaluen **variables subrogades** en comptes de resultats clínics rellevants. No obstant, els resultats sobre variables subrogades s'han d'interpretar amb prudència, perquè un tractament eficaç sobre una variable subrogada de vegades és clínicament ineficaç, o fins i tot perjudicial per al pacient. Vegeu el Quadre 2.

Interpretar què s'examina en un assaig clínic

En un assaig clínic s'hi comparen diferents alternatives en grups formats de manera aleatòria (el tractament que rep cada participant és decidit a l'atzar). La distribució aleatòria és el mètode que garanteix més la comparabilitat dels grups formats, de manera que qualsevol diferència entre els grups en el curs clínic és en principi atribuïble a l'única diferència (coneguda) entre els grups, que és el tractament que reben. Per aquest motiu, en principi l'assaig clínic constitueix el mètode més fiable per mesurar l'eficàcia de les intervencions terapèutiques.

No obstant, la interpretació dels resultats d'un assaig clínic és complexa, perquè la seva validesa pot estar compromesa.² La **validesa** d'unes dades o resultats reflecteix la seva fiabilitat. En recerca clínica, i en particular en un assaig clínic, s'hi examina la lògica de les relacions de causalitat.

La **validesa interna** d'un assaig clínic depèn del seu mètode i de la cura amb què ha estat realitzat. Les següents preguntes ajuden a considerar la validesa interna d'un assaig:

Quadre 1. Efectes beneficiosos dels tractaments: què s'hi avalua en un assaig clínic?

Una **variable** és un atribut, fenomen o fet que pot tenir diferents valors. També és una propietat d'un individu que pot ser observada. Hi ha variables contínues (per ex., alçada, pressió arterial) i variables categòriques (per ex., sexe, mort).

En els assaigs clínics es comparen els resultats clínics obtinguts amb diferents intervencions. A tal fi, s'hi avaluen unes **variables** que generalment es defineixen com a **variable principal** i **variables secundàries**.

De vegades s'hi examina una variable (anomenada **variable subrogada** o **variable vicariant**) que se suposa correlacionada amb el resultat clínic pretès. Generalment és més fàcil mesurar una variable subrogada que una de clínicament més rellevant. Per exemple:

- Xifra d'hemoglobina glicosilada en comptes de complicacions cardiovasculars en la diabetis.
- Xifra de pressió arterial en comptes de la morbiditat cardiovascular en cas d'hipertensió.
- Xifra de colesterol en plasma en comptes de taxa d'infart de miocardi en pacients amb risc cardiovascular.
- Densitat mineral òssia en comptes de taxa de fractures.

Es parla de **variables dures** i **variables toves**.

- Les **variables dures** són més reproduïbles d'un pacient a un altre, d'un investigador a un altre; la mortalitat és la variable més dura.
- Les **variables toves** estan més subjectes a variabilitat de percepció i interpretació. En conseqüència, l'efecte de les intervencions terapèutiques sobre variables toves es considera menys fiable que l'efecte sobre variables dures.
- Generalment les variables toves són més freqüents, i en conseqüència la seva avaluació confereix més poder estadístic a una comparació (és a dir, que es poden identificar eventuais diferències amb un nombre més reduït de pacients).

El grup de control va rebre tractament òptim?

Molts assaigs clínics són controlats amb placebo, un tractament generalment subòptim. Però fins i tot quan el tractament de control és actiu, pot no ser òptim. Per exemple, en l'assaig LIFE, en pacients amb una edat mitjana de 67 anys amb hipertensió i hipertrofia ventricular esquerra, es va observar un efecte més favorable de **losartan**, en comparació d'atenolol. No obstant, el principal problema d'aquest assaig va ser que el fàrmac de comparació va ser l'atenolol, que no és l'antihipertensiu d'elecció en gent gran.^{3,4}

La dosi en el grup de control va ser adequada?

En diversos assaigs clínics, els **antipsicòtics atípics** s'han associat a una incidència d'efectes extrapiramidals més baixa que l'haloperidol a dosis de més de 12 mg al dia.⁵ No obstant, quan es van comparar amb haloperidol a dosis de fins a 12 mg al dia (que són les més habituals), no hi va haver diferències en la incidència d'efectes extrapiramidals. El mateix passava quan es van comparar amb clorpromazina a dosis habituals.⁶

La mida de la mostra va ser suficient per identificar diferències rellevants?

De vegades, els assaigs clínics són dissenyats per avaluar si un nou tractament és equivalent o "no inferior", més que superior, a un tractament de control. Aquests dissenys són utilitzats de manera creixent per avaluar els nous fàrmacs. En estudis de superioritat es necessitarien molts

pacients per arribar a demostrar diferències petites. En canvi, en els **assaigs de no inferioritat** no calen tants pacients per arribar a concloure que el nou fàrmac no és pitjor, dintre d'un marge prefixat.⁷

La variable principal és rellevant?

La variable principal dels assaigs clínics hauria de constituir una mesura vàlida i fiable d'un efecte terapèutic clínicament rellevant en la població de participants. En els pacients amb malaltia d'Alzheimer, els **inhibidors de l'acetilcolinesterasa** s'associen a petites disminucions, de l'ordre d'uns punts en escales de 70 a 100, però no se sap si aquest efecte es tradueix en millores de la qualitat de vida o en efectes beneficiosos importants per als pacients, familiars i cuidadors.

Els resultats publicats es referien a la variable principal?

En l'assaig CLASS es va avaluar la toxicitat gastrointestinal després de sis mesos de tractament amb **celecoxib** en comparació d'ibuprofèn o diclofenac en pacients amb artrosi o artritis reumatoide. Segons la publicació corresponent, la incidència d'úlceres complicades i simptomàtiques va ser inferior amb celecoxib; en canvi, la incidència de complicacions de l'úlcera (perforació, obstrucció i sagnat), variable principal de l'estudi, no va ser estadísticament menor.⁸

S'han publicat tots els resultats de l'estudi?

Els resultats "positius" per al promotor de l'assaig tenen més probabilitats de ser publicats. Així per

exemple, de 38 assaigs clínics amb antidepressius ISRS amb resultats positius coneguts per l'FDA, 37 (97%) es van publicar, mentre que de 24 estudis amb resultats negatius només se'n van publicar 8 (33%).⁹ Aquest biaix de publicació pot donar lloc a què se sobrevalori la relació benefici/risc d'un fàrmac quan se l'avalua a partir dels estudis publicats.

Els resultats han estat presentats com a risc relatiu, o bé com a reducció absoluta del risc?

La magnitud de la disminució relativa del risc dóna una idea de la força d'una associació causal, però en clínica el que interessa és la magnitud absoluta de la reducció del risc. Per exemple, en l'assaig clínic CARDS, sobre **atorvastatina** en prevenció cardiovascular primària en pacients amb diabetis i xifres normals de colesterol, el fàrmac va reduir els esdeveniments cardiovasculars en un 37%. No obstant, en termes absoluts la magnitud de l'efecte va ser discreta: després de quatre anys de tractament, la incidència de la variable principal es va reduir en 0,92 per 100 pacients i any.^{10,11}

Validesa externa: dels resultats de l'assaig a la pràctica clínica habitual

La rellevància dels resultats d'un assaig clínic depèn de la seva **validesa externa** o possibilitat de generalització, és a dir, el grau en què els resultats obtinguts poden ser raonablement aplicats a la població de referència o a un grup definible de pacients en un context determinat, i en la pràctica clínica habitual.¹²

En general els pacients que participen en assaigs clínics no s'assemblen gaire als de la pràctica habitual. Els participants són més joves, inclouen una proporció més baixa o nul·la de nens i de gent gran, tenen quadres clínics ben definits, els grups d'alt risc en són generalment exclosos, i en general presenten a la vegada quadres més evolucionats i menys comorbiditat

que els que es visiten a la pràctica habitual. La durada de les intervencions terapèutiques provades és més curta que en la pràctica habitual, i això impedeix conèixer efectes a llarg termini de tractaments crònics. Sovint els participants prenen només el fàrmac estudiat, o un nombre limitat de fàrmacs, de manera que rarament s'hi identifiquen possibles interaccions farmacològiques. El "compliment" terapèutic és més alt i els pacients són seguits de manera més acurada que els de la pràctica clínica habitual.¹³

Vegem-ne alguns exemples:

- De 80 assaigs clínics que "demostraven" la pretesa eficàcia de cinc AINE registrats al Regne Unit, 25 havien durat menys d'un dia; només 4 havien durat tres mesos o més.
- La majoria dels assaigs sobre antihipertensius duren menys de 6 mesos.
- De 22 assaigs clínics amb fluoxetina, només un va durar com a mínim 8 setmanes.
- De 214 assaigs clínics sobre tractament de l'infart de miocardi (IAM), en un 60% es van excloure els més grans de 75 anys; no obstant, un 80% de les morts per IAM ocorren en més grans de 75 anys.
- Només un 2,1% dels participants en assaigs clínics amb AINE tenien més de 65 anys.
- En 164 assaigs clínics en oncologia, els més grans de 65 anys van ser un 25%, però en la pràctica real eren un 63%.

Cal, per tant, molta prudència en extrapolar els resultats d'assaigs clínics als pacients de la pràctica habitual.

El concepte d'eficàcia és relatiu

Es diu que un fàrmac és eficaç si, comparat amb el grup control en un assaig clínic, dóna lloc a un curs més favorable. No obstant, molts fàrmacs no són eficaços ni en la meitat dels pacients

Quadre 2. Efectes paradoxals sobre variables subrogades.

- En el tractament de la hipertensió arterial, tot i que la **doxazosina** redueix la pressió arterial i millora factors de risc metabòlics, com la resistència a la insulina, s'ha associat a un augment del risc d'insuficiència cardíaca.¹
- Tot i que la **rosiglitazona** redueix l'hemoglobina glicosilada (HbA1c), s'ha associat a un augment de la morbidimortalitat cardiovascular.²
- Malgrat que l'addició d'**ezetimiba** a la simvastatina va millorar el perfil lipídic, no va alentir la progressió de l'arteriosclerosi.³
- En el tractament de l'anèmia de la insuficiència renal amb **epoetines**, les xifres més altes d'hemoglobina s'han associat, paradoxalment, a un increment de la mortalitat, i no una reducció, com s'esperava originalment.⁴

1. Messerli FH. Lancet 2000;355:863-4. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=49882>

2. Anònim. Butll Groc 2007;20:13-16. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg204.07c.pdf>

3. Notícies Butlletí Groc, 3 d'abril 2008. <http://w3.icf.uab.es/notibg/index.php?itemid=144>

4. Anònim. Butll Groc 2007;20:5-8. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg202.07c.pdf>

tractats. En el tractament de la hipertensió o del càncer molts fàrmacs són eficaços en un 20% dels pacients, en comparació de 5 a 10% amb placebo. Tot i que la magnitud de l'efecte és gran, la majoria dels tractats no n'obtenen efecte beneficiós. Com es comentava recentment, "Si compres una torradora de pa, esperes que torri el pa cada vegada que la fas servir. Si no ho fa, dius que no funciona i la retornes o deixes d'usar-la."¹⁴

En general, els pacients creuen que si un fàrmac és eficaç, significa que ho és en la majoria dels pacients, però això rarament és cert. Així per ex., el sildenafil en la disfunció erèctil, fins i tot quan es dosifica de manera optimitzada (amb titulació de la dosi de 25 mg a 200 mg) i si l'eficàcia es defineix com a un 60% d'actes sexuals realitzats, s'observa que només respon un 48% dels tractats, en comparació d'una resposta d'11% amb placebo. De fet, també es podria dir que el fàrmac no és eficaç en un 52% dels usuaris.¹⁵ Per això, quan s'utilitza un fàrmac que no és eficaç en la majoria dels tractats, cal prestar atenció a la **resposta de cada pacient**. Per a la variabilitat que no es pot predir, pot ser útil individualitzar-ne la dosi per avaluar la resposta de cada pacient.

Conclusió

Per prendre la millor decisió terapèutica, s'han de considerar variables clíniques significatives que interessin als pacients. Les variables subrogades inadequades poden aportar un bon material de promoció comercial, però poden enfosquir els resultats i impedir que l'atenció s'orienti realment al pacient. Els assaigs clínics no són "evidències", sinó una prova més, un indicatiu més de la possible eficàcia d'una intervenció preventiva o terapèutica, que ha de ser integrada amb altres dades (farmacodinàmia, farmaco-

cinètica, història natural de la malaltia tractada, etc.). A més, els resultats dels assaigs clínics es refereixen a grups de pacients, no a pacients individuals. Generalment els assaigs clínics no estan dissenyats per identificar els pacients que respondran a un fàrmac, els que no respondran i els que presentaran efectes adversos. Finalment, hem d'acceptar –i saber explicar– que la incertesa és una característica inherent a la individualitat de l'ésser humà i a la pràctica de la medicina.

Bibliografia

1. Anònim. Rev Prescrire 2008;28(291):69-70.
2. Gaminde I, Erviti J. Bol Inf Farmacoter Navarra (Bit) 2008;16:1-11.
http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/textos/Bit_v16n1.pdf
3. Anònim. Butll Groc 2003;16:5-6.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg162.03c.pdf>
4. Erviti J, Imizcoz MA, Gaminde I. Bol Inf Farmacoter Navarra (Bit) 2002;10:25-32.
<http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/textos/v10n4.htm>
5. Anònim. Butll Groc 2002;15:1-4.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg151.02c.pdf>
6. Anònim. Butll Farmacovigilància de Catalunya 2006;4:134.
<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/bfvg042006.pdf>
7. Anònim. Drug Ther Bull 2008;46:55-6.
8. Anònim. Butll Groc 2002;15:13-4.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg154.02c.pdf>
9. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. N Engl J Med 2008;358:252-60.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=81978>
10. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington P N, et al, on behalf of the CARDS investigators. Lancet 2004;364:685-96.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=71283>
11. Erviti J, Berjón J. Bit Navarra 2005;13:11-17.
http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/textos/Bit_v13n2.pdf
12. Rothwell R. Lancet 2005;365:82-93.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=72432>
13. Anònim. Butll Groc 2003;16:2.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg161.03c.pdf>
14. Christakis NA. BMJ 2008;337:1025.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=84409>
15. Moore RA, Edwards JE, McQuay HJ. BMC Urol 2002;2:6.
<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2490-2-6.pdf>

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora en cap** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comitè editorial D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a Butlletí Groc no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense autorització escrita.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Subscripcions. Espanya, 17,50€; estranger 18,75\$. Les peticions de subscripció d'estudiants que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos la fotocòpia del carnet d'estudiant).

El Butlletí Groc és membre de:



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.