

¿Existen los ensayos clínicos pragmáticos con medicamentos?

A propósito de un caso

Rafael Dal-Ré

Unidad de Epidemiología

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Los ensayos clínicos pragmáticos **están de moda** porque los requieren quienes tienen que decidir qué intervención (vg, medicamento) es más eficiente

Los ensayos clínicos pragmáticos **están de moda** porque los requieren quienes tienen que decidir qué intervención (vg, medicamento) es más eficiente

Agencias de Evaluación de Tecnología Sanitaria (vg, IQWiG, NICE)

Consejerías de Sanidad (CCAA)

Comisiones de Farmacia y Terapéutica (Hospitales)

....

Índice

- ¿Qué son los ensayos pragmáticos y los ensayos explicativos?
- PRECIS-2: una herramienta disponible
- El estudio Salford, ¿es un verdadero ensayo pragmático?
 - Lo que dicen los investigadores y el promotor
 - Lo que dice PRECIS-2
- Conclusión
- ...¿y el futuro?

J. chron. Dis. 1967, Vol. 20, pp. 637–648. Pergamon Press Ltd. Printed in Great Britain

EXPLANATORY AND PRAGMATIC ATTITUDES IN THERAPEUTICAL TRIALS

DANIEL SCHWARTZ and JOSEPH LELLOUCH

Unité de Recherches Statistiques, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale,
94 Villejuif, France

>1030 citas

Por definición,

-Los ensayos clínicos explicativos → **eficacia** (situación clínica ideal)

Por definición,

-Los ensayos clínicos explicativos

→ **eficacia** (situación ideal)

-Los ensayos clínicos pragmáticos

→ **efectividad** (situación clínica habitual)



eficiencia (en relación al coste)

Por definición,

-Todos los ensayos clínicos en fases pre-comercialización son esencialmente explicativos

-Los ensayos post-comercialización pueden ser más o menos pragmáticos

En la actualidad se entiende que existe un 'continuum' entre dos extremos

Explicativo ←————→ Pragmático

Ensayo explicativo:

- pretende demostrar que un medicamento es eficaz frente a placebo o medicación estándar

-mediante su uso en una población homogénea, muy seleccionada (en diagnóstico sin otras patologías y en ausencia de otras medicaciones)

que seguirá un protocolo muy exigente (visitas, muestras, exploraciones, etc- la mayoría necesarias solo por el ensayo),

con detallado control de la administración/toma de la medicación



Validez interna

Ensayo pragmático:

- pretende demostrar que un medicamento es efectivo frente a medicación estándar

- mediante su uso en una población heterogénea, muy poco seleccionada (diagnóstico habitual en el medio, con otras patologías y en presencia de otras medicaciones)

que seguirá un protocolo muy escueto (visitas, muestras, exploraciones, etc. las que sean de práctica habitual), **[ojo ¡Consentimiento informado!]**

con un control de la administración/toma de la medicación usual en clínica



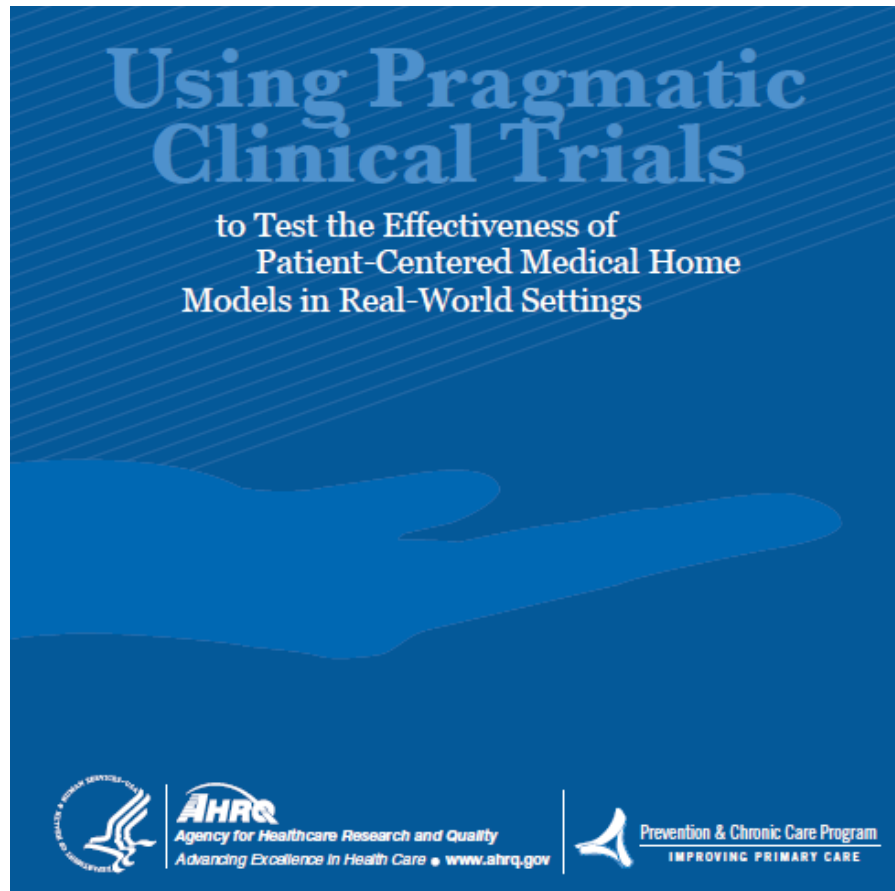
Validez externa

Pragmatic Trials

Practical Answers to “Real World” Questions

Harold C. Sox, MD; Roger J. Lewts, MD, PhD

JAMA September 20, 2016 Volume 316, Number 11



Introduction to pragmatic clinical trials

How pragmatic clinical trials bridge the gap between research and care

Compliance with immunization against hepatitis B. A pragmatic study in sexually transmitted disease clinics

Rafael Dal-Ré*^{||}, Antonio González*, Vega Ramirez[†], Juan Ballesteros[‡],
Jorge del Romero[‡] and Francisco Bru[×]



Pragmatic randomised trials using routine electronic health records: putting them to the test

 OPEN ACCESS

What to prescribe for a patient in general practice when the choice of treatments has a limited evidence base? Tjeerd-Pieter van Staa and colleagues argue that using electronic health records to enter patients into randomised trials of treatments in real time could provide the answer

Tjeerd-Pieter van Staa *head of research and honorary professor of epidemiology*^{1,2,3}, Ben Goldacre *research fellow*³, Martin Gulliford *professor of public health*⁴, Jackie Cassell *professor of primary care epidemiology*⁵, Munir Pirmohamed *NHS chair of pharmacogenetics*⁶, Adel Taweel *senior lecturer in software engineering*⁴, Brendan Delaney *Guy's and St Thomas' charity chair in primary care research*⁴, Liam Smeeth *professor of clinical epidemiology*³

BMJ 2012;344:e551

A pragmatic–explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers

Kevin E. Thorpe MMath, Merrick Zwarenstein MD MSc, Andrew D. Oxman MD, Shaun Treweek BSc PhD, Curt D. Furberg MD PhD, Douglas G. Altman DSc, Sean Tunis MD MSc, Eduardo Bergel PhD, Ian Harvey MB PhD, David J. Magid MD MPH, Kalipso Chalkidou MD PhD

CMAJ • MAY 12, 2009 • 180(10)

RESEARCH METHODS & REPORTING

The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose

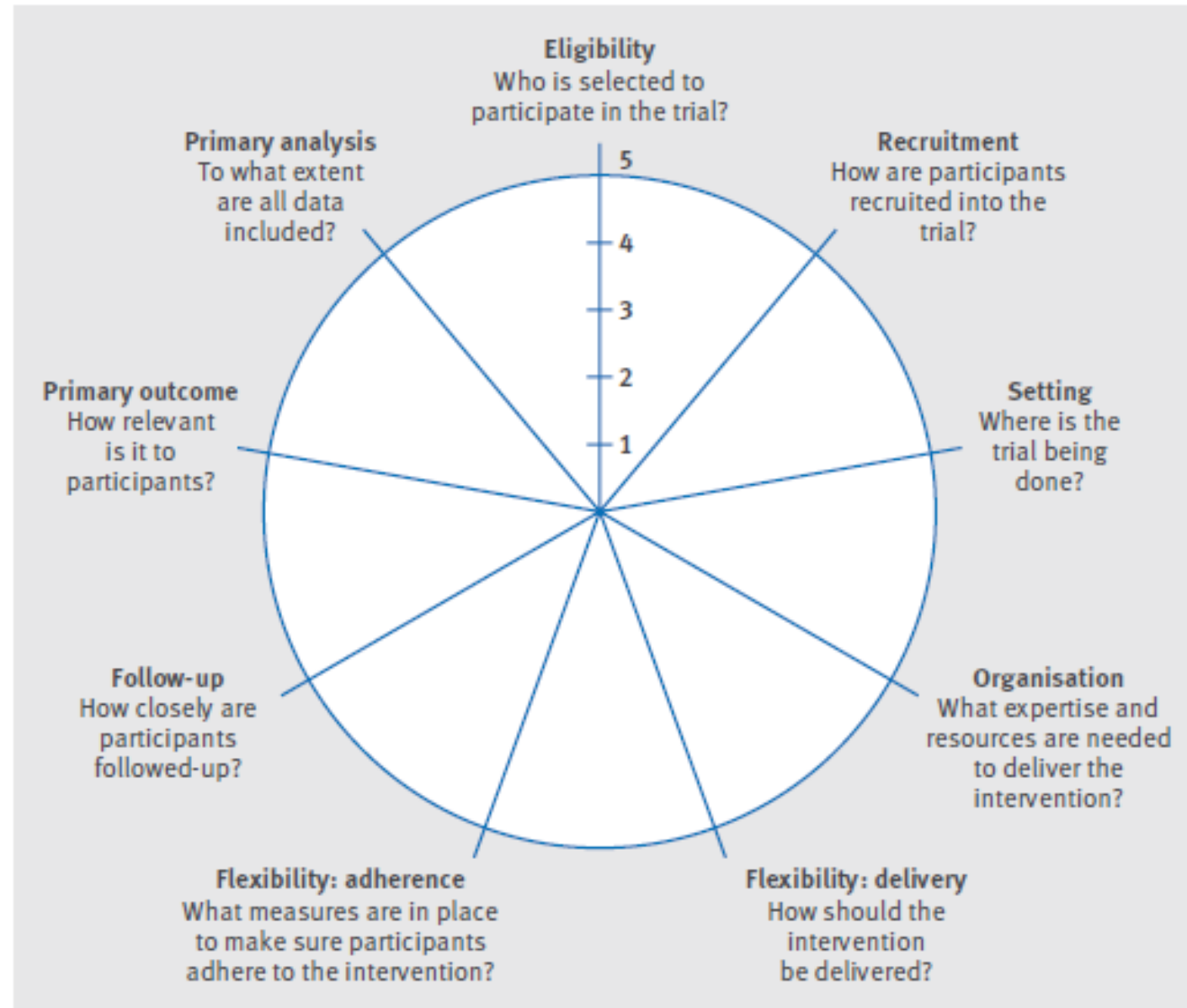
Kirsty Loudon,¹ Shaun Treweek,¹ Frank Sullivan,² Peter Donnan,³ Kevin E Thorpe,⁴ Merrick Zwarenstein⁵



1= muy explicativo

3= igual de pragmático que explicativo

5= muy pragmático



The PRagmatic-Explanatory Continuum Indicator Summary 2 (PRECIS-2) wheel.

The Salford Lung Study partnership



Salford Clinical Commissioning Group



Salford and Trafford Local Pharmaceutical Committee



National Institute for Health Research

Clinical Research Network
Greater Manchester



¿Es este un ensayo clínico pragmático?

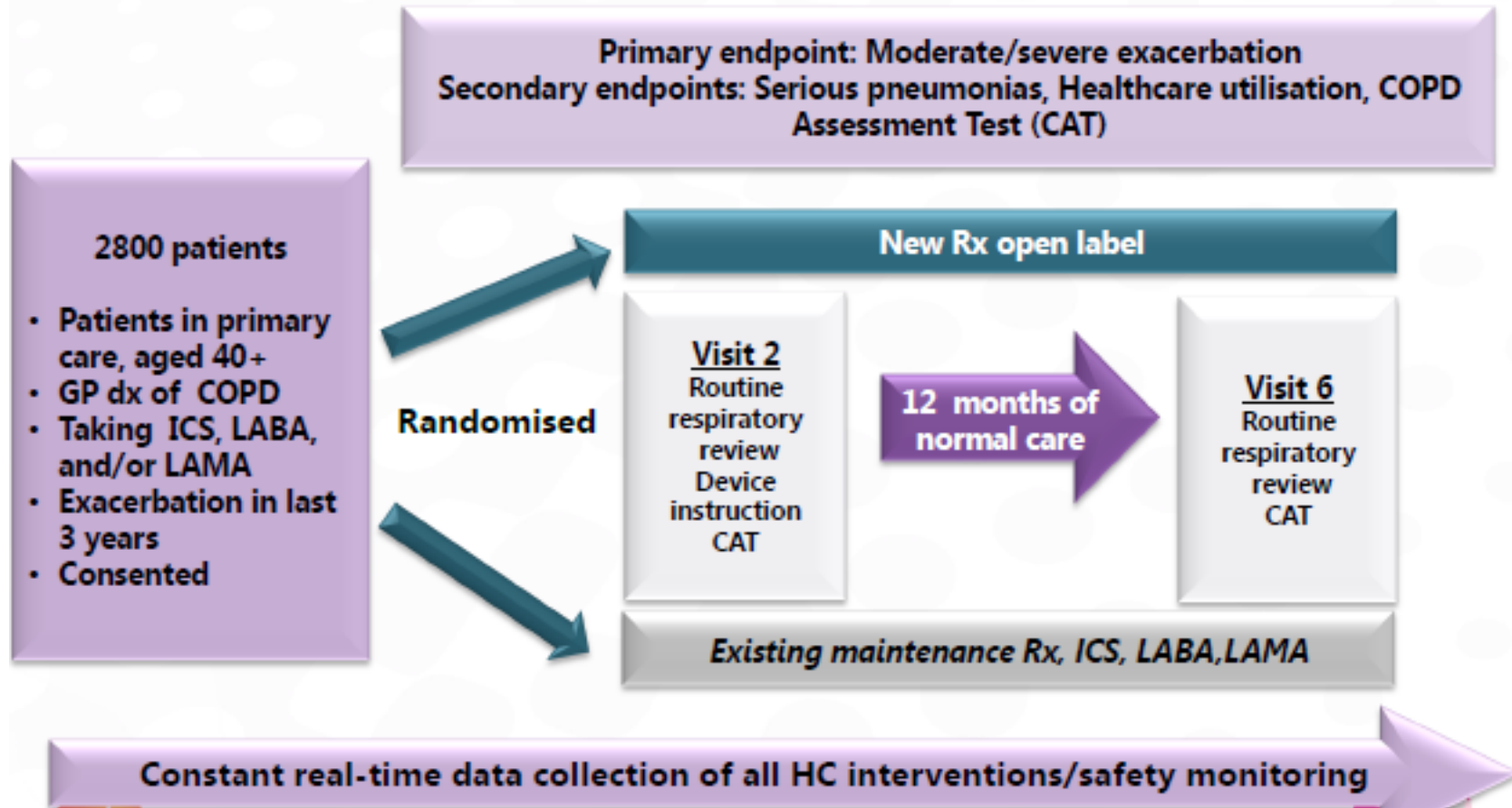
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Effectiveness of Fluticasone Furoate–Vilanterol for COPD in Clinical Practice

Jørgen Vestbo, D.M.Sc., David Leather, M.B., Ch.B., Nawar Diar Bakerly, M.D., John New, M.B., B.S., J. Martin Gibson, Ph.D., Sheila McCorkindale, M.B., Ch.B., Susan Collier, M.B., Ch.B., Jodie Crawford, M.Sc., Lucy Frith, M.Sc., Catherine Harvey, D.Phil., Henrik Svedsater, Ph.D., and Ashley Woodcock, M.D., for the Salford Lung Study Investigators*

SLS Study outline for COPD



El tto en estudio era un producto experimental (fluticasona furoato-vilanterol)



AUDIT, RESEARCH AND GUIDELINE UPDATE

Obtaining **real-world** evidence: the Salford Lung Study

John P New,¹ Nawar Diar Bakerly,¹ David Leather,² Ashley Woodcock³

Thorax 2014;**69**:1152–1154.

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY (2016)

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.4118

ORIGINAL REPORT

Monitoring safety in a **phase III** **real-world** **effectiveness** trial: use of novel methodology in the Salford Lung Study

Sue Collier^{1*}, Catherine Harvey², Jill Brewster³, Nawar Diar Bakerly⁴, Hanaa F. Elkhenini⁴, Roxana Stanciu⁴, Claire Williams⁵, Jacqui Brereton⁵, John P. New^{4,6}, John McCrae⁴, Sheila McCorkindale⁷ and David Leather⁸

Bakerly et al. *Respiratory Research* (2015) 16:101
DOI 10.1186/s12931-015-0267-6



RESEARCH

Open Access



The Salford Lung Study protocol: a **pragmatic** randomised **phase III** **real-world** **effectiveness** trial in chronic obstructive pulmonary disease

Nawar Diar Bakerly¹, Ashley Woodcock², John P. New¹, J. Martin Gibson¹, Wei Wu³, David Leather⁴ and Jørgen Vestbo^{2,5*}

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

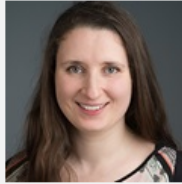
ORIGINAL ARTICLE

Effectiveness of Fluticasone Furoate–Vilanterol for COPD in **Clinical Practice**

Jørgen Vestbo, D.M.Sc., David Leather, M.B., Ch.B., Nawar Diar Bakerly, M.D., John New, M.B., B.S., J. Martin Gibson, Ph.D., Sheila McCorkindale, M.B., Ch.B., Susan Collier, M.B., Ch.B., Jodie Crawford, M.Sc., Lucy Frith, M.Sc., Catherine Harvey, D.Phil., Henrik Svedsater, Ph.D., and Ashley Woodcock, M.D., for the Salford Lung Study Investigators*

Real-World Evidence: Lessons From GSK's Salford Lung Study

09 Sep 2016 | ANALYSIS



by [Francesca Bruce](#)

[@ScripFrancesca](#)

Francesca.bruce@informa.com



The First Real World Clinical Trial: The Salford Lung Study

Submitted by GAtherton on Thu, 07/21/2016 - 11:49

COVER STORY



Real-world data set to
transform medicine

RESEARCH NEWS



Real world COPD study may be better way to evaluate drug treatments

Susan Mayor

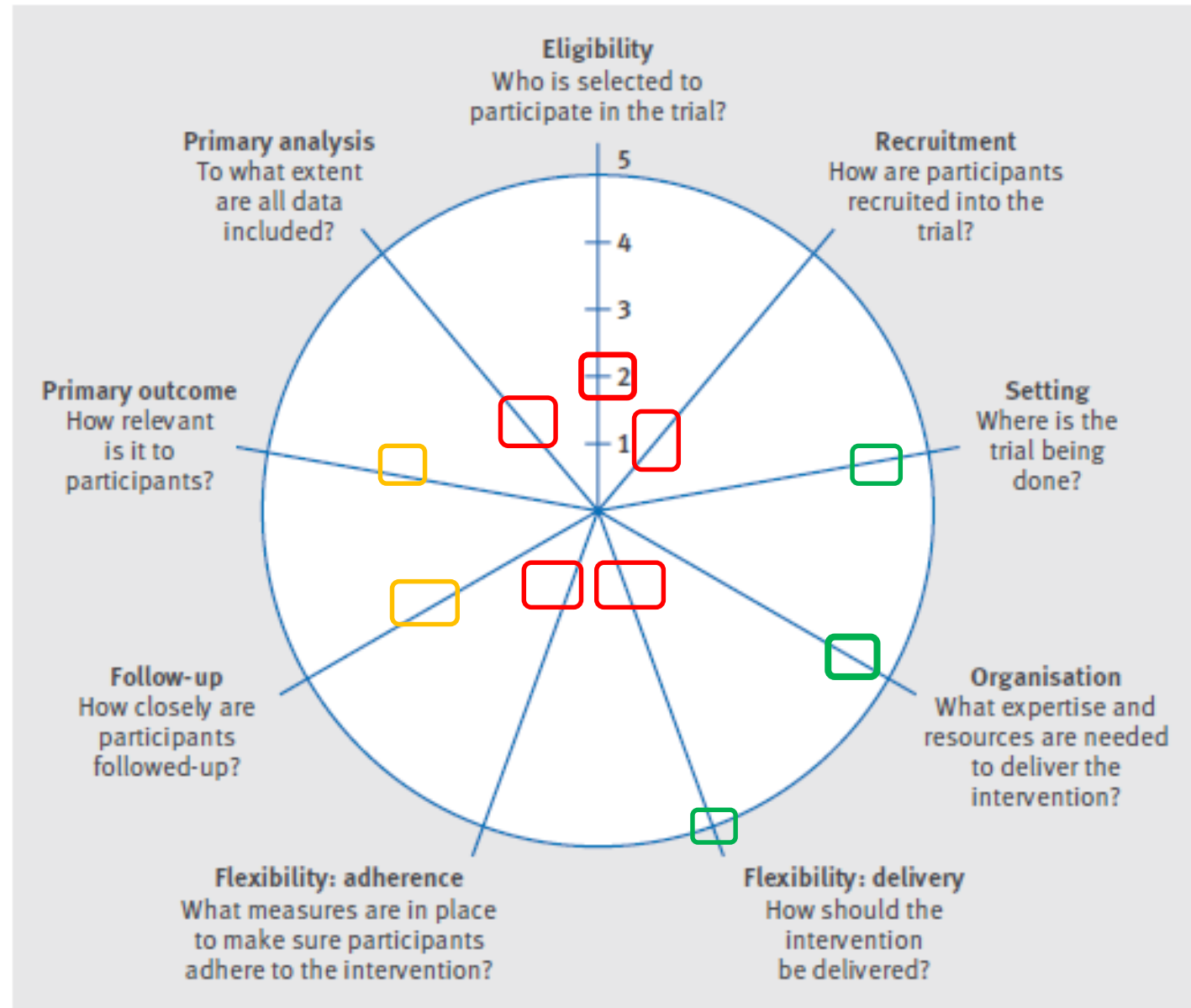
London



1= muy **explicativo**

3= **igual** de pragmático que explicativo

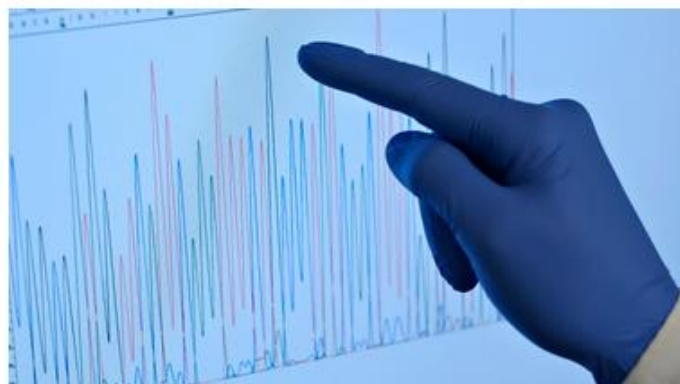
5= muy **pragmático**



The PRagmatic-Explanatory Continuum Indicator Summary 2 (PRECIS-2) wheel.



CPRD_COPD Hawthorne Effect Study in Salford



Title

CHESS: CPRD_COPD Hawthorne Effect Study in Salford: A UK cohort study to characterise patients enrolled in the Salford Lung Study and to evaluate a potential Hawthorne effect

Disease Areas Impacted

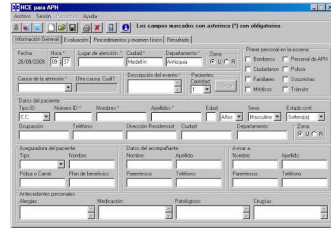
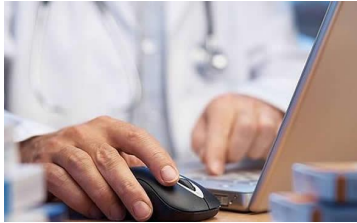
Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

¿Cómo denominar a este tipo de ensayo?

- Es un fase 3b
- Tiene características típicas de los explicativos (vg, Consentimiento informado, empaquetado de la medicación, recogida de medicación sobrante, control de la seguridad, etc)
- Tiene características de los pragmáticos (médicos de familia, entrega de medicación por los farmacéuticos del barrio, pocos criterios de selección, mínimas visitas
- Desde luego no es un entorno completamente 'real-world'
- Riesgo del efecto Hawthorne

¿Cómo informar al lector del artículo todo esto? → “ECR fase 3b de efectividad”

¿y el futuro?



INITIAL NATIONAL PRIORITIES FOR **COMPARATIVE EFFECTIVENESS RESEARCH**



INSTITUTE OF MEDICINE
OF THE NATIONAL ACADEMIES

Committee on Comparative Effectiveness Research Prioritization

Board on Health Care Services

INSTITUTE OF MEDICINE
OF THE NATIONAL ACADEMIES

¿y el futuro?

OJO ¡Consentimiento informado!

Ethics and Informed Consent for Comparative Effectiveness Research With Prospective Electronic Clinical Data

Ruth Faden, PhD, MPH, Nancy Kass, ScD,* † Danielle Whicher, MHS, † Walter Stewart, PhD, ‡ and Sean Tunis, MD, MSc§*

(*Med Care* 2013;51: S53–S57)

Ethics, Regulation, and Comparative Effectiveness Research Time for a Change

Richard Platt, MD, MS
Harvard Pilgrim Health Care Institute and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.

Nancy E. Kass, ScD
Johns Hopkins Berman Institute of Bioethics and Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland.

Deven McGraw, JD, LL.M, MPH
Center for Democracy and Technology, Washington, DC.

JAMA April 16, 2014 Volume 311, Number 15

¿y el futuro?

Med Clin (Barc). 2015;145(10):452–457



MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Artículo especial

Historia clínica electrónica en los ensayos clínicos de efectividad con medicamentos integrados en la práctica clínica



Electronic medical record in clinical trials of effectiveness of drugs integrated in clinical practice

Antonio J. Carcas^a, Francisco Abad Santos^b, Luis Sánchez Perruca^c y Rafael Dal-Ré^{d,*}

^a Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario La Paz, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^b Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto Teófilo Hernando, Universidad Autónoma de Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario de La Princesa (IP), Madrid, España

^c Dirección Técnica de Sistemas de Información Sanitaria, Gerencia Adjunta de Planificación y Calidad, Gerencia de Atención Primaria, Consejería de Salud de la Comunidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^d Investigación Clínica, Programa BUC (Biociencias UAM + CSIC), Centro de Excelencia Internacional, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

El mayor problema para realizar ensayos clínicos pragmáticos es la necesidad legal de obtener el consentimiento informado habitual (22 elementos de información, por escrito)

OJO ¡Consentimiento informado!

GUIDELINE 10:
**MODIFICATIONS AND WAIVERS
OF INFORMED CONSENT**

**International Ethical
Guidelines for
Health-related Research
Involving Humans**

Prepared by the Council for International
Organizations of Medical Sciences (CIOMS)
in collaboration with the
World Health Organization (WHO)



Geneva 2016

International Ethical
Guidelines for
Health-related Research
Involving Humans

Prepared by the Council for International
Organizations of Medical Sciences (CIOMS)
in collaboration with the
World Health Organization (WHO)



GUIDELINE 10:

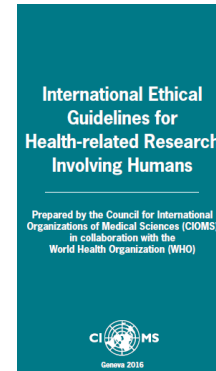
MODIFICATIONS AND WAIVERS OF INFORMED CONSENT

A research ethics committee may approve a modification or waiver of informed consent to research if:

- ▶ **the research would not be feasible or practicable to carry out without the waiver or modification;**
- ▶ **the research has important social value; and**
- ▶ **the research poses no more than minimal risks to participants.**

A research ethics committee may approve a modification or waiver of informed consent to research if:

- ▶ the research would not be feasible or practicable to carry out without the waiver or modification;
- ▶ the research has important social value; and
- ▶ the research poses no more than minimal risks to participants.



Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

j) «Ensayo clínico de bajo nivel de intervención»: Un ensayo clínico que cumpla todas las condiciones siguientes:

- 1.º Los medicamentos en investigación, excluidos los placebos, están autorizados.
- 2.º Según el protocolo del ensayo clínico:

1.ª Los medicamentos en investigación se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización, o

2.ª el uso de los medicamentos en investigación se basa en pruebas y está respaldado por datos científicos publicados sobre la seguridad y eficacia de dichos medicamentos en investigación en alguno de los Estados miembros implicados.

3.º Los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual en alguno de los Estados miembros implicados.

Gracias