



Revista de Calidad Asistencial

www.elsevier.es/calasis



ORIGINAL

Perspectiva de los pacientes y variables económicas como objetivo en los ensayos clínicos, valores añadidos a los parámetros clínicos

M.J. Bovaira-García^{a,*} y E. Soler-Company^b

^a Servicio de Farmacia, Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón, Castellón, España

^b Servicio de Farmacia, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

Recibido el 15 de febrero de 2011; aceptado el 3 de septiembre de 2011

Disponible en Internet el 1 de diciembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Calidad de vida;
Ensayo clínico;
Estudio
postautorización;
Análisis de costes;
Economía de la salud

Resumen

Objetivo: Las medidas de salud autopercibidas complementan los parámetros clínicos para medir la eficacia. En este estudio se evalúa el uso de cuestionarios para la medida de salud desde la óptica del propio paciente como parámetro clínico, incluyendo aquellos que miden la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), y la frecuencia de inclusión de medidas relacionadas con los costes directos e indirectos en el diseño de los ensayos clínicos y de los estudios postautorización. Además, se mide la validez interna de los protocolos y si existe relación entre la calidad metodológica en el diseño del estudio y la inclusión de resultados notificados por el paciente (RNP).

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo de los protocolos pertenecientes a ensayos clínicos (EC) y estudios postautorización aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del centro (2008-2010). Se recogieron datos relativos a: la especialidad médica, patología, calidad metodológica (cuestionario de Jadad, 0-5), inclusión en los objetivos de RNP y/o de costes directos o indirectos. Para aquellos EC que incluían medidas de CVRS, se analizó el tipo de cuestionario utilizado. Para aquellos que no la analizaban, se consideró la pertinencia de su inclusión.

Resultados: Se analizaron un total de 70 protocolos (59 EC y 11 estudios postautorización), 37 (52,8%) de los cuales incluyeron resultados notificados por el paciente, 3 (4,3%) como variable primaria. El análisis de datos por áreas terapéuticas puso de manifiesto que endocrinología, neurología, digestivo y cardiología fueron las áreas donde los RNP fueron analizados en mayor proporción. La puntuación media de la validez interna fue de 2,8, observándose una mayor calidad metodológica en los protocolos con mayor inclusión de RNP. Únicamente 13 (22%) EC y 2 (18,2%) estudios postautorización incluyeron variables económicas.

Conclusiones: La aparición de variables económicas en los ensayos clínicos y estudios postautorización evaluados ha sido baja, en cambio, en más de la mitad de los protocolos revisados se han incluido instrumentos para medir resultados notificados por los pacientes, lo que refleja la importancia de estos parámetros en la valoración de la eficacia de los tratamientos con medicamentos, si bien su uso todavía no es sistemático.

© 2011 SECA. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mjose.bovaira@gmail.com (M.J. Bovaira-García).

KEYWORDS

Quality of life;
Clinical trial;
Phase IV;
Cost analysis;
Health care
economics

Patients' perspective and economic variables as objectives in clinical trials: added value to clinical parameters**Abstract**

Objective: Patient-reported outcome (PRO) measures complement traditional biomedical outcome measures. The purpose of this study was to evaluate the use of PRO measures including health-related quality of life (HRQoL) questionnaires as a measurement of efficacy and the frequency of inclusion of economic variables related to direct and indirect costs in the design of clinical trials and phase IV observational studies. Moreover, for the trials quality score were measured, and if there were any relationship between the quality study design score and the PRO inclusion.

Material and methods: Retrospective observational study of the clinical trials and phase IV observational studies approved by a Clinical Research Ethics Committee (2008-2010). We gathered data concerning general aspects including medical specialty, pathology, methodological quality based on Jadad scale (0-5), inclusion of PRO and economic variables. For clinical trials including HRQoL measurements, we analysed the type of questionnaire in use. Where there were no HRQoL measurements, we analysed if their inclusion would have been proper or not.

Results: A total of 70 protocols (59 CTs and 11 phase IV observational studies) were analysed; 37 (52.8%) included PRO measures, and 3 protocols (4.3%) used them as a primary endpoint. Data analysis by therapeutic area showed that PRO measures were most commonly studied in the fields of endocrinology, neurology, digestive diseases, and cardiology. The average quality score for the trials was 2.8. The trials with more PRO inclusion in their end points had a significantly higher quality score. Only 13 (22%) clinical trials and 2 (18.2%) phase IV observational studies included economic variables.

Conclusions: The emergence of economic variables in clinical trials and phase IV observational studies evaluated was low, however, more than half of the revised protocols have included PRO measures, reflecting the importance of these parameters in the assessment of the effectiveness of drug treatments, although its use is still not systematic.

© 2011 SECA. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La mejora de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes debería ser objetivo prioritario de toda intervención terapéutica. No solo es importante prolongar la vida, sino que esta prolongación debe estar acompañada de unas condiciones razonablemente buenas. Este hecho cobra especial importancia en las enfermedades crónicas, para las cuales no existe una curación total y donde el objetivo del tratamiento es atenuar o eliminar síntomas, evitar complicaciones y mejorar el bienestar de los pacientes, los cuales, a partir de su propia perspectiva, deben ser los que definan las prioridades sobre las diferentes opciones terapéuticas que se les ofrecen^{1,2}.

El hecho de que en múltiples afecciones y en distintos grupos de pacientes, la correlación entre los marcadores analíticos y funcionales y la CVRS percibida por estos sea baja¹, y que las medidas de calidad de vida puedan informar acerca del pronóstico, utilizándose para predecir la supervivencia, como en el caso de los pacientes con cáncer, propicia que los ensayos clínicos (EC) incluyan entre sus objetivos la evaluación de la mejora de la CVRS y que los resultados notificados por el paciente (RNP o PRO, de *patient reported outcomes*) se hayan convertido en una herramienta relevante al valorar cualquier tipo de intervención sanitaria o tratamiento^{3,4}.

Por otro lado, el aumento de la esperanza de vida, los mayores requerimientos de salud (en cantidad y calidad) por parte de los ciudadanos y las nuevas opciones

terapéuticas conllevan optimizar la gestión de los recursos existentes, siempre limitados, para obtener los mayores beneficios posibles⁵.

Dentro del campo de la evaluación económica de tecnologías sanitarias y entre los posibles usos de las medidas de salud autopercibida, particularmente las implicadas en medir la CVRS, se observa que, además de medir la salud desde la perspectiva del paciente, este tipo de medidas puede servir para identificar áreas de la salud o poblaciones en las que es necesario asignar más recursos sanitarios, y predecir qué pacientes deberían ser monitorizados o seguidos de alguna forma especial porque van a incurrir en una mayor utilización de recursos y mayor gasto sanitario. Asimismo, y junto con otros instrumentos, las medidas de salud autopercibida pueden ser de ayuda para los decisores sanitarios a la hora de seleccionar alternativas terapéuticas más eficientes, es decir, qué tratamientos presentan un mejor perfil coste-utilidad y, por tanto, deberían ser de uso prioritario a la hora de recomendarlos en las guías terapéuticas y protocolos asistenciales⁶.

No es inusual que se requiera una evaluación económica de medicamentos a las compañías farmacéuticas como paso previo a la fijación de precio o a la financiación pública de los nuevos fármacos. Los primeros países en utilizar la evaluación económica en sus decisiones de política farmacéutica fueron Australia y Canadá. Desde entonces, esta política ha sido acogida por varios países (aunque con cierta variabilidad) como Dinamarca, Finlandia, Países Bajos, Noruega, Reino Unido, Portugal, Irlanda y Bélgica, entre otros^{7,8}.

Actualmente, en la gran mayoría de los países de la Unión Europea las decisiones en política farmacéutica (fijación de precio, discusión del nivel de financiación pública, inclusión en guías farmacoterapéuticas, etc.) se basan, fundamentalmente, en 3 tipos de datos: a) el valor terapéutico que aporta el nuevo medicamento (efectividad clínica, calidad de vida, satisfacción de los pacientes, cumplimiento terapéutico, etc.); b) los datos de coste-efectividad *versus* las alternativas más usuales en la práctica médica diaria, y c) los análisis del impacto presupuestario resultante de la comercialización del nuevo medicamento⁹. Las compañías farmacéuticas tratan de desarrollar fármacos con un perfil de coste-efectividad adecuado, para lo cual desarrollan estudios farmacoeconómicos desde las primeras fases de desarrollo clínico de los fármacos.

Por tanto, cada vez más se valora el que un nuevo medicamento aporte, además de eficacia, seguridad y calidad, otros valores terapéuticos, tales como una mayor CVRS y grado de satisfacción para el paciente y una mayor efectividad clínica. Por este motivo, el objetivo del presente estudio consiste en determinar cómo resulta de habitual en los protocolos de los EC y de los estudios postautorización la inclusión de medidas de salud percibidas por el propio paciente. Asimismo, se mide la validez interna de los protocolos, se analiza si existe relación entre una mayor calidad metodológica en el diseño del estudio y una mayor inclusión de resultados notificados por el paciente y si la inclusión de cuestionarios para medir la CVRS ha resultado apropiada. Además, se ha registrado en los estudios revisados la frecuencia de aparición de medidas relacionadas con los costes directos e indirectos.

Material y métodos

Dos evaluadores, de forma sistemática, realizaron la revisión de los protocolos de los EC y estudios postautorización observacionales prospectivos con carácter de EC (con tratamiento de EC, Orden SAS/3470/2009) activos en el hospital, desde 2008 hasta 2010. Ante la aparición de discrepancias se consultó la opinión de un tercero. De cada protocolo se registró: la fase del EC, la patología, el área, la existencia de variables económicas utilizadas para medir costes atribuidos a la enfermedad (definidas como tal en el diseño de los protocolos revisados), los instrumentos o cuestionarios utilizados en la medida de la CVRS y otros RNP y se observó si se incluían en los objetivos primarios y/o secundarios.

Un ensayo controlado y aleatorizado puede estar sometido a múltiples sesgos potenciales, los cuales pueden afectar el grado de credibilidad y relevancia de sus resultados, comprometiendo la validez interna del propio ensayo. Diferentes factores como son el proceso de aleatorización, el enmascaramiento, las pérdidas de seguimiento o la potencia estadística de la prueba, condicionan la calidad del diseño y la validez del ensayo. En el presente estudio, para evaluar la calidad de los EC, se ha aplicado el cuestionario de Jadad¹⁰ (escala validada e introducida recientemente por las autoridades sanitarias¹¹ como instrumento en la evaluación de novedades terapéuticas). Con este cuestionario se puede obtener una puntuación comprendida entre 0 y 5, de manera que a mayor puntuación, mayor calidad metodológica. Se ha analizado en qué áreas se registran protocolos con mayor

calidad metodológica, en cuáles se ha descrito una mayor inclusión de RNP, y si existe relación entre la mayor inclusión de medidas de salud autopercebida por el paciente y la calidad metodológica de los protocolos estudiados, mediante la correlación de Pearson.

Instrumentos para medir la calidad de vida relacionada con la salud

La CVRS se evalúa mediante cuestionarios diseñados específicamente para ello y que reflejan el punto de vista del paciente. Estos instrumentos suelen estar formados por preguntas cerradas adaptadas al idioma y cultura del paciente evaluado, deben disponer de propiedades métricas demostradas y contener preguntas relativas a todas las dimensiones relevantes para la enfermedad o el tratamiento que se desee evaluar (funcionamiento físico, dolor, percepción general de la salud, función sexual, grado de satisfacción con la vida, etc.)^{12,13}.

En el presente estudio se han clasificado los cuestionarios de medida de la CVRS según la propuesta por Guyatt et al., según los cuales, estos instrumentos se dividen en genéricos y específicos¹⁴. Los cuestionarios *genéricos* incluyen la mayoría de las dimensiones ya mencionadas, permiten las comparaciones entre enfermedades y se utilizan para medir la calidad de vida general de la población. Los cuestionarios *específicos* se utilizan para evaluar la calidad de vida asociada a enfermedades concretas, o a ciertos subgrupos de individuos, y proporcionan alta sensibilidad ante cambios clínicos¹⁴.

La inclusión de cuestionarios de CVRS en los EC se ha considerado apropiada si aporta datos realmente relevantes, como es el caso de ensayos y estudios en los que la intervención se realiza en pacientes con patologías crónicas, en aquellos en los que el tratamiento es paliativo, en los que de antemano se conoce que con frecuencia producen efectos adversos o en aquellos donde las enfermedades cursan sin sintomatología y los tratamientos son fundamentalmente preventivos, como es el caso de la hipertensión arterial^{1,6,15}.

Criterios de inclusión

Se consideró que en un protocolo de un EC o estudio postautorización se incluían instrumentos para la medida de la salud autopercebida por el paciente si la medición de este parámetro se reflejaba en los objetivos del EC o estudio postautorización. Además, se consideró que el instrumento medía la CVRS si estaba descrito como tal en las bases de datos ProQolid¹⁶, BiblioPRO de la Unidad de Investigación en Servicios Sanitarios del IMIM-Hospital del Mar¹⁷ o en artículos indexados en Medline/PubMed.

Criterios de exclusión

Se excluyeron como medidas de calidad de vida relacionada con la salud, aquellas cuyo registro era realizado por el personal sanitario, aquellas cuya evaluación no apareciera en los objetivos del protocolo y aquellas cuya frecuencia de evaluación no estuviera descrita en el diseño del estudio.

La pérdida de salud provoca costes que repercuten en el paciente y en la sociedad. Para abordar los estudios de evaluación económica de medicamentos, los costes se clasifican en directos, indirectos e intangibles. En el presente estudio se registraron y cuantificaron las variables o ítems empleados en la obtención de los mismos. Se consideró que en un protocolo se incluía el estudio de costes atribuidos a la enfermedad, si su medición se reflejaba en los objetivos del EC o estudio postautorización.

Resultados

De un total de 70 protocolos revisados, se encontraron 59 EC (15 fase II y 44 fase III) y 11 estudios postautorización.

Por áreas, 30 pertenecían a oncología, 11 a hematología, 7 a medicina interna, 7 a endocrinología, 7 a neumología, 3 a cardiología, 2 a dermatología, uno a digestivo y 2 a neurología. Las patologías estudiadas fueron (número): cáncer de pulmón (13), DM2 (6), VIH (6), cáncer colorrectal (5), EPOC (5), cáncer de mama (4), mieloma múltiple y síndrome mielodisplásico (3), linfomas no hodgkinianos (LNH) (3), leucemia linfática crónica (LLC) (3), carcinoma de cabeza y cuello (2), cáncer de próstata (2), asma (2) y otros (16).

Se registraron RNP en 37 protocolos (52,8%), 31 EC (26 de los cuales presentaron cuestionarios de CVRS) y 6 estudios postautorización (5 de los cuales presentaron cuestionarios de CVRS) (tabla 1).

Se descartó el índice Karnofsky (Karnofsky Performance Scale), el cuestionario simplificado ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), el CGI (Clinical Global Impressions) y el cuestionario PAA (para la evaluación de las actividades del paciente) por tratarse de escalas cumplimentadas por el médico, por lo que aunque proveían de información relevante para la prognosis, no ocurría así para los detalles relacionados con la calidad de vida del paciente.

Se ha observado que en todos los protocolos donde aparecen cuestionarios utilizados en la medición de la CVRS, su inclusión ha sido apropiada. Las patologías estudiadas en los protocolos en los que no se incluyó ningún RNP (n=33) fueron: LLC (2), LNH (2), mieloma múltiple (2), IR (1), asma (1), EPOC (1), VIH (5), HTA (1), cáncer de mama (3), cáncer

de pulmón avanzado (5), cáncer de cabeza y cuello (1), cáncer colorrectal (4), adenocarcinoma metastásico de origen desconocido (1), cáncer urotelial (1), pacientes oncológicos portadores de catéter venoso central (1), pacientes en tratamiento anticoagulante tras cirugía (1) y dermatofitosis (1).

Se incluyeron los parámetros satisfacción y CVRS en los objetivos primarios de 3 protocolos (uno en psoriasis, otro en neuropatía diabética dolorosa y otro en VIH) y en los objetivos secundarios de 37 protocolos. Estos parámetros se midieron con cuestionarios específicos en 12 protocolos, con cuestionarios genéricos en 7 protocolos y con específicos y genéricos en 17 protocolos.

Por último, se describieron RNP en el 100% de los protocolos pertenecientes a endocrinología, neurología, digestivo y cardiología, en el 71% de los pertenecientes a neumología, en el 50% de los pertenecientes a dermatología, en el 47% de los relativos a oncología, en el 27% de los relativos a hematología y en el 14% de los relativos a medicina interna.

En cuanto a la validez interna de los EC evaluados, se obtuvo una puntuación media de: 5 ± 0 en cardiología; 5 ± 0 en neurología; $4,71 \pm 0,76$ en neumología; $4,0 \pm 1,4$ en dermatología; $3,0 \pm 1,15$ en endocrinología; $3,0$ en digestivo; $2,4 \pm 1,5$ en oncología; $2,43 \pm 1,51$ en medicina interna y $1,91 \pm 1,38$ en hematología. En las áreas que han obtenido una mayor inclusión de resultados notificados por el paciente se ha observado una mayor calidad metodológica (correlación de Pearson positiva y significativa, con un nivel de p de 0,05) (fig. 1).

Se registraron variables económicas relacionadas con los costes atribuidos a la enfermedad (directos e indirectos) en 13 EC (todos ellos de fase III) y en 2 estudios postautorización, descritos en la tabla 2.

Por áreas, los protocolos que incluyeron variables económicas fueron: 5 de neumología (que incluyeron tanto variables para medir los costes directos, como los indirectos); 5 de endocrinología (en todos se registraron variables para medir los costes directos y solo en 2 se registraron medidas de los costes indirectos) y 3 de cardiología, uno de oncología y otro en hematología con el 100% de medidas de costes directos.

Relación entre la calidad metodológica y la inclusión de resultados notificados por los pacientes en los EC

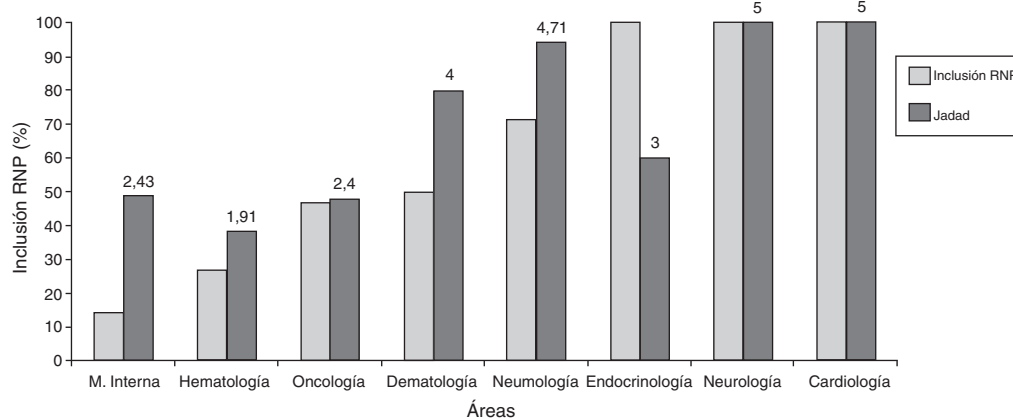


Figura 1 Relación entre la inclusión de los resultados notificados por el paciente (RNP) y la calidad metodológica de los ensayos clínicos (EC) en función del cuestionario de Jadad.

Tabla 1 Descripción de los protocolos con resultados notificados por el paciente y con el registro de las medidas para el cálculo de costes directos y/o indirectos

Patología/área	RNP			Otros RNP	El protocolo incluye el cálculo de	Tipo de estudio	
	Cuestionarios CVRS					EC/fase	Estudio postautorización
	Genéricos	Específicos	Inclusión				
Leucemia linfática crónica/hematología	–	EORTC QLQ-C30 y módulo QLQ-CLL16	Apropiada	–	Costes directos	Sí/III	–
LNH/hematología	–	EORTC QLQ-C30 y FACT-G	Apropiada	–	–	Sí/III	–
Síndrome mielodisplásico/hematología	–	FACT-F	Apropiada	–	–	–	Sí
DM2/endocrinología	–	–	–	DTSQs, DTSQc	–	Sí/III	–
DM2/endocrinología	EQ-5D, MHI-17	–	Apropiada	DTSQs, DTSQc, PSIT-16	–	–	Sí
DM2/endocrinología	–	–	–	IDSQ, EAITQ, EWITQ	Costes directos	Sí/III	–
DM2/endocrinología	SF-36	–	Apropiada	DPM, Diab-MetSat QoL questionnaire	Costes directos e indirectos	Sí/III	–
DM2/endocrinología	–	IWQOL-Lite questionnaire	Apropiada	DTSQs, DTSQc	Costes directos	Sí/III	–
DM2/endocrinología	–	ADDQoL	Apropiada	DTSQs,DTSQc	Costes directos	Sí/III	–
Neuropatía diabética dolorosa/endocrinología	–	–	–	NPSI, CBD, PGI-I, SDS, HADS	Costes directos e indirectos	Sí/III	–

Tabla 1 (Continuación)

Patología/área	RNP			Otros RNP	El protocolo incluye el cálculo de	Tipo de estudio	
	Cuestionarios CVRS					EC/fase	Estudio postautorización
	Genéricos	Específicos	Inclusión				
Psoriasis/dermatología	–	DLQI, EVA	Apropiada	HADS, PAM	–	Sí/III	–
Infarto cerebral o AIT/neurología	EQ-5D	–	Apropiada	–	–	Sí/III	–
Enfermedad diverticular de colon/digestivo	–	–	–	Valoración global subjetiva de la mejoría	–	–	Sí
Síndrome de piernas inquietas/neurofisiología	SF-36	RLS-QoL, EVA	Apropiada	PGI, IRLS, RLS-6	–	–	Sí
Asma/neumología	–	–	–	–	Costes directos e indirectos	Sí/III	–
Asma/neumología	–	ACQ	Apropiada	–	Costes directos e indirectos	–	Sí
EPOC/neumología	–	–	–	–	Costes directos e indirectos	–	Sí
EPOC/neumología	EQ-5D	SGRQ, BDI/TDI	Apropiada	EXACT-PRO	Costes directos e indirectos	Sí/III	–
EPOC/neumología	–	BDI/TDI	Apropiada	SOBQ	–	Sí/III	–
EPOC/neumología	–	SGRQ	Apropiada	–	–	Sí/III	–
EPOC/neumología	EQ-5D	BDI/TDI	Apropiada	–	Costes directos e indirectos	Sí/III	–

VIH/medicina interna	EQ-5D	MOS-VIH, EVA	Apropiada	CESTA, cuestionario adherencia del grupo GEEMA	-	-	Sí
ICC/cardiología	EQ-5D	KCCQ	Apropiada	-	Costes directos	Sí/III	-
Fibrilación auricular/cardiología	-	-	-	Cuestionarios satisfacción: ETAC, CSTM	Costes directos	Sí/III	-
Síndrome coronario agudo con angina inestable/cardiología	SF-12, EQ-5D MHI-5	SAQ	Apropiada	Preguntas SES	Costes directos	Sí/III	-
Cáncer de mama/oncología	SF-36	-	Apropiada	CBD	-	Sí/III	-
Cáncer de pulmón/oncología	EQ-5D	-	Apropiada	-	-	Sí/III	-
Cáncer de pulmón/oncología	EQ-5D	EORTC QLQ-C30 y módulo EORTC QLQ-LC13	Apropiada	-	Costes directos	Sí/III	-
Cáncer de pulmón/oncología	-	FACT-L	Apropiada	-	-	Sí/III	-
Cáncer de pulmón/oncología	-	FACT-L, LCSS	Apropiada	-	-	Sí/III	-
Cáncer de pulmón/oncología	-	LCSS	Apropiada	-	-	Sí/III	-
Cáncer de pulmón/oncología	EQ-5D	FACT-L, LCSS	Apropiada	-	-	Sí/III	-
Cáncer de pulmón/oncología	-	EORTC, QLQ-C30	Apropiada	-	-	Sí/III	-
Cáncer de pulmón/oncología	-	LCSS	Apropiada	-	-	Sí/II	-

Tabla 1 (Continuación)

Patología/área	RNP			Otros RNP	El protocolo incluye el cálculo de	Tipo de estudio	
	Cuestionarios CVRS					EC/fase	Estudio postautorización
	Genéricos	Específicos	Inclusión				
Cáncer de próstata/oncología	–	EORTC QLQ-C30	Apropiada	–	–	Sí/II	–
Cáncer de próstata/oncología	–	EORTC QLQ-C30, FACT-P	Apropiada	MAF, EF-IIEF	–	Sí/III	–
Cáncer de cabeza y cuello/oncología	–	EORTC QLQ-C30 y módulo EORTC QLQ-H&N35	Apropiada	–	–	Sí/III	–
Paciente oncológico con dolor irruptivo/oncología	–	–	Apropiada	Cuestionario satisfacción, CBD-S7	–	Sí/III	–
Cáncer colorrectal/oncología	EQ-5D	–	Apropiada	–	–	Sí/II	–

ACQ: Asthma Control Questionnaire; ADDQoL: Audit of Diabetes Dependent Quality of Life; AIT: accidente isquémico transitorio; BDI/TDI: Baseline and Transition Dyspnea Indexes; CBD (-S7, subescala de 7 apartados) o BPI: Cuestionario Breve del Dolor o Brief Pain Inventory; CESTA: Cuestionario Español de Satisfacción con el Tratamiento Antirretroviral; CGI: Clinical Global Impression; CSTM: Cuestionario de Satisfacción con el Tratamiento con Medicamentos; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DPM: Diabetes Prediction Model; DTSQc: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change version; DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status version; EAITQ: Expectations About Insulin Therapy Questionnaire; EF-IIEF: Erectile Function domain-International Index of Erectile Function; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EQ-5D: EuroQOL 5D; ETAC: Estudio psicométrico que evalúa la satisfacción con el Tratamiento Anticoagulante; EVA: escala visual analógica; EWITQ: Experience With Insulin Therapy Questionnaire; EXACT-PRO: EXacerbations of Chronic pulmonary disease Tool, Patient-Reported Outcome; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue (FACT-F)-General (FACT-G)-Lung cancer module (FACT-L)-Prostate module (FACT-P); HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IDSQ: Insulin Delivery System Questionnaire; IRLS: International Restless Legs Scale; IWQOL-Lite: Impact of Weight on Quality of Life Lite questionnaire; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; LLC: leucemia linfática crónica; LNH: linfoma no Hodgkin; MAF: Multidimensional Assessment of Fatigue; MHI: Mental Health Inventory; MHI-5 y MHI-17: versiones con 5 y 17 ítems, respectivamente, del Mental Health Inventory; Módulo de la EORTC QLQ-CLL16: Quality of life Questionnaire chronic leucemia; Módulo de la EORTC QLQ-H&N35: Quality of life Questionnaire Head and Neck cancer; Módulo de la EORTC QLQ-LC13; MOS-HIV: Medical Outcomes Study HIV health survey; NPSI: Neuropathic Pain Symptom Inventory; PAM: Patient Activation Measure; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PGA: Patient Global Assessment; PgGI: Patient Global Impressions; PSIT: Patient Satisfaction with Insulin Therapy questionnaire; Quality of life Questionnaire Lung Cancer; RLS-6: Restless Legs Syndrome-6 scale; RLSQoL: Restless Legs Syndrome Quality of Life questionnaire; RNP: resultados notificados por el paciente; SAQ: Seattle Angina Questionnaire; SDS: Self-Rating Depression Scale; SES: Socioeconomic Status questionnaire; SF-36: Short Form health survey, 36 ítems; SF-12: versión con 12 ítems del SF-36; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SOBQ: San Diego Shortness of Breath Questionnaire.

Tabla 2 Descripción cualitativa de las medidas relacionadas con los costes directos e indirectos registradas en los protocolos analizados

Costes directos

Reacciones adversas con el tratamiento que requirieron hospitalizaciones
 Número de visitas al médico en la consulta no programadas (Atención Primaria y/o Especializada)
 Número de visitas del médico al domicilio no programadas
 Número de visitas ambulatorias no programadas
 Número de visitas a urgencias
 Número de ingresos hospitalarios y duración de los mismos
 Número de ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos y duración de los mismos
 Número de llamadas a profesionales sanitarios (incluido el investigador) que no estén especificadas en el protocolo
 Número de tests de laboratorio de análisis clínicos y otro tipo de pruebas diagnósticas no programadas
 Número de veces que se ha utilizado la medicación de rescate para revertir la hipoglucemia
 Dosis de insulina administrada (junto con el tratamiento con el fármaco del estudio) necesaria para ajustar la glucemia
 Número de veces que el paciente se determina los niveles de glucemia por motivos ajenos al estudio
 Tratamiento (dosis y número de días) para tratar las exacerbaciones de la EPOC
 Número y tipo de intervenciones realizadas al paciente con LLC desde el inicio del estudio (transfusiones de sangre, trasplante de médula ósea, etc.)
 Medicación del estudio administrada

Costes indirectos

Días de trabajo perdidos por el paciente
 Días de trabajo perdidos por el cuidador principal

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; LLC: leucemia linfática crónica.

Discusión

Ya en 1948, la Organización Mundial de la Salud fue pionera en el futuro desarrollo de la CVRS al definir salud como «un estado de completo bienestar físico, psíquico y social y no meramente la ausencia de enfermedad». Posteriormente, en 1991 se crea el *WHO Quality of Life Project*, demostrando así la importancia de esta disciplina¹⁸. Asimismo, la FDA con respecto a la autorización de la comercialización de un medicamento, tiene en cuenta el efecto favorable del mismo en la calidad de vida, y ha desarrollado una guía para la industria acerca de la utilización de los RNP como soporte a nuevas autorizaciones de medicamentos¹⁹.

Previo al análisis de los resultados de un EC y a la obtención de conclusiones sobre la utilidad práctica del nuevo fármaco, se deben analizar su fortaleza y calidad. Los estudios de CVRS deberían llevarse a cabo en EC de elevada calidad metodológica¹. Esta consideración se ha cumplido en los protocolos pertenecientes a las áreas de

cardiología, neumología y dermatología, poniendo de manifiesto que no existen defectos metodológicos graves y que, por tanto, sus conclusiones son totalmente válidas; se observa cómo a mayor inclusión de RNP se obtiene una mayor validez interna del estudio, hecho que concuerda con los hallazgos de Kong et al.²⁰, los cuales muestran en su estudio que existe una relación significativa entre la mayor calidad de los ensayos analizados y la mayor inclusión de medidas de CVRS en los objetivos primarios de los estudios. En áreas como oncología, hematología y medicina interna (VIH) se ha obtenido una puntuación menor al aplicar el cuestionario de Jadad, generalmente como consecuencia de que estos estudios son abiertos, por la dificultad que entraña en pacientes que han sufrido distintos fracasos al tratamiento, el instaurar de forma ciega nuevos esquemas con citostáticos o antirretrovirales.

En casi la mitad de los protocolos se han hallado cuestionarios para medir la CVRS (44,3%). En el 60% de aquellos en los que se han hallado estos instrumentos se ha observado la inclusión de cuestionarios específicos, en una pequeña parte (un 16%) la inclusión de instrumentos genéricos, y solo en un 22% se registraron cuestionarios genéricos más específicos, situación recomendada para poder detectar mínimos cambios debidos al tratamiento y a su vez poder realizar comparaciones entre grupos o evaluar diferentes tratamientos en enfermedades distintas^{1,20}.

En aproximadamente la totalidad de los protocolos donde no aparecieron cuestionarios de CVRS (95%) hubiera sido apropiada su inclusión, por tratarse, generalmente, de EC con pacientes cuya patología era crónica o cuyo tratamiento producía con frecuencia reacciones adversas (medicamentos citostáticos). No deja de ser paradójica la baja aparición de RNP en estudios con pacientes infectados por el VIH (solo en uno de 6 protocolos), patología en la que se suele tener en cuenta, por su importancia, la valoración subjetiva del paciente en la práctica clínica habitual²¹.

En nuestro estudio, se observa una mayor inclusión de instrumentos para evaluar la CVRS que en el realizado por San Miguel et al. (44,3 versus 28,5%) debido seguramente a que estos últimos incluyen en su investigación protocolos más antiguos. Además, estos autores también encuentran que el uso de estos cuestionarios todavía no es sistemático en los EC²². Entre los beneficios que genera la investigación de la CVRS, además de como medida adicional en la evaluación de la eficacia o efectividad de los diferentes tratamientos, se encuentran la predicción de la evolución de la enfermedad y la utilización en el análisis coste-utilidad^{3,23,24}. Este análisis, basado en los años de vida ajustados por calidad (AVAC), se ha convertido en uno de los tipos de evaluación económica más utilizado y es recomendado como método de elección por algunos sistemas nacionales de salud, como el NICE^{6,25}. Para poder estimar los AVAC son necesarias las escalas de utilidad como la escala visual analógica (EVA). Además, también es posible calcular valores de utilidad con el cuestionario genérico EQ-5D y a través del SF-36 y del IIEF de función eréctil realizando diversos procedimientos⁶. En el presente estudio se ha registrado en menos de la mitad de los análisis con RNP (40,5%) la utilización de cuestionarios adecuados para obtener medidas de utilidad: 29,7% con EQ-5D, 8,1% con EVA, 8,1% con el cuestionario SF-36 y en el 50% de los protocolos donde la patología estudiada era el cáncer de próstata, el IIEF.

Dentro del campo de la evaluación económica, los ensayos en fase III son generalmente, antes de la comercialización de un medicamento, la última oportunidad para realizar un análisis de costes, el cual ofrece información acerca de los recursos empleados al comparar distintas opciones terapéuticas. Estos análisis no son novedosos, ya en 1998 se llevó a cabo en artritis reumatoide, con el ensayo COBRA, una evaluación coste-utilidad de una terapia combinada frente a sulfasalazina en monoterapia²⁶. Sin embargo, las condiciones ideales bajo las que se realizan los EC afectan a las estimaciones de eficacia, toxicidad, utilización de recursos sanitarios y al impacto económico real del medicamento, y por lo tanto se hace necesario medir la efectividad con estudios postautorización observacionales^{27,28}. Por este motivo, diferentes autores abogan por el diseño de protocolos más naturalísticos en los EC fase III, ya que cada vez más países precisan, previamente a la comercialización de los medicamentos, de la realización de evaluaciones farmacoeconómicas²⁹. En nuestro estudio, la inclusión de variables económicas ha sido baja, tanto en los EC (22%) como en los estudios postautorización (18%), mostrando que pese a la importancia del tema, su uso tampoco es extensivo, al igual que encuentran San Miguel et al.²² (13,6%).

Los resultados de este trabajo se deben interpretar teniendo en cuenta que el estudio se ha realizado en un único centro y, por tanto, en hospitales que incluyan otras especialidades o disciplinas en las que se hayan introducido con mayor o menor aceptación los estudios acerca de la CVRS, como sería el caso de pediatría³⁰, podrían verse modificados los porcentajes hallados en el presente trabajo, lo que provoca que a nivel de especialidad se puedan realizar generalizaciones, no ocurriendo así a nivel de hospital.

La investigación en CVRS, aunque abundante, es relativamente joven. Y todavía no ha sido establecido ningún patrón oro que utilicen todos los investigadores de manera consistente¹². Sin embargo, el envejecimiento progresivo de la población y el aumento de terapias cada vez más costosas para el tratamiento de enfermedades crónicas provoca que aspectos en la evaluación de las tecnologías sanitarias, distintos a la eficacia y/o seguridad, como son la investigación de resultados en salud y la evaluación económica, reciban mayor atención en el curso de los EC, si bien su uso aún no está generalizado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Soto J. Incorporación de estudios de calidad de vida relacionada con la salud en los ensayos clínicos: bases y recomendaciones prácticas. Uso de una lista-guía para su correcto diseño y/o evaluación. *Ann Med Interna*. 2003;20:633-44.
- Gomis R, Herrera-Pombo JL, Calderón A, Rubio-Terré C, Sarasa P. Validación del cuestionario Diabetes treatment satisfaction questionnaire (DTSQ) en la población española. *Pharmacoeconomics Spa Res Art*. 2006;3:7-18.
- Quinten CH, Coens C, Mauer M, Comte S, Sprangers M, Cleeland CH, et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol*. 2009;10:865-71.
- Michael M, Tannock IF. Measuring health-related quality of life in clinical trials that evaluate the role of chemotherapy in cancer treatment. *CMAJ*. 1998;158:1727-34.
- Rejas J. ¿Qué estimadores utilizar para evaluar cambios en las medidas de salud autopercebidas? *Pharmacoeconomics Spa Res Art*. 2010;7:92-101.
- Rejas J. Uso de las medidas de salud autopercebida en las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias. *Pharmacoeconomics Spa Res Art*. 2006;3:173-82.
- Sacristán JA, Dilla T, Pinto JL, Antoñanzas F. Evaluación económica de medicamentos: experiencias y vías de avance. *Gac Sanit*. 2008;22:354-7.
- Abellán JM, Sánchez FI, Martínez Pérez JE. La medición de la calidad de los estudios de evaluación económica. Una propuesta de 'checklist' para la toma de decisiones. *Rev Esp Salud Pública*. 2009;83:71-84.
- Soto J. Cálculo de la eficiencia de oportunidad de los nuevos medicamentos. Nueva aproximación para tomar decisiones apropiadas en política farmacéutica. *Pharmacoeconomics Spa Res Art*. 2006;3:3-5.
- Jadad AR, Moore AR, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
- Resolución de 28 de enero de 2011 de la Gerencia de la Agencia Valenciana de Salud, por la que se aprueba el protocolo normalizado de trabajo para la evaluación de novedades terapéuticas y la estructura de los informes técnicos de evaluación. *DOCV n° 6459*, de 14 de febrero de 2011. p. 6740-6748.
- Ruiz MA, Pardo A. Calidad de vida relacionada con la salud: definición y utilización en la práctica médica. *Pharmacoeconomics Spa Res Art*. 2005;2:31-43.
- Sanz A. La evaluación farmacoeconómica en la práctica hospitalaria. 1ª ed. Barcelona: Ediciones Mayo; 2005.
- Guyatt GH, Veldhuyzen van Zanten SJ, Feeny DH, Patrick DL. Measuring quality of life in clinical trials: a taxonomy and review. *CMAJ*. 1989;140:1441-8.
- EMA/CHMP/EWP/139391/2004. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products: 1-5; 2005 [consultado 4 Ene 2011]. Disponible en: <http://www.ispor.org/workpaper/EMA-HRQL-Guidance.pdf>
- ProQolid (Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database) [consultado 20 Dic 2010]. Disponible en: <http://www.proqolid.org/>
- BiblioPRO de la Unidad de Investigación en Servicios Sanitarios del IMIM-Hospital del Mar, Barcelona. [actualizado 23 Jun 2010; consultado 20 Dic 2010]. Disponible en: <http://bibliopro.imim.es/BiblioPRO.asp>
- WHO/MSA/MNH/PSF/97.4. WHOQOL, Measuring Quality of Life [consultado 4 Ene 2011]. Disponible en: http://www.who.int/mental_health/media/68.pdf
- U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. Diciembre 2009. [consultado 4 Ene 2011]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071975.pdf>
- Kong SX, Gandhi SK. Methodologic assessments of quality of life measures in clinical trials. *Ann Pharmacother*. 1997;31:830-6.
- Panel de expertos de Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y Grupo de Estudio del SIDA (GESIDA). Mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Recomendaciones de la SPNS/SEFH/GESIDA. *Farm Hosp*. 2008;32:349-57.

22. San Miguel R, del Villar V, Pérez C, de Frutos M, Mar J, Coma MJ. Role of «health-related quality of life» measurements in the design of drug clinical trials. *Farm Hosp.* 2010;34: 16–22.
23. Arrarás JI, Martínez M, Manterota A, Láinez N. La evaluación de la calidad de vida del paciente oncológico. *El Grupo de Calidad de Vida de la EORTC. Psicooncología.* 2004;1:87–98.
24. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Res.* 2008;27:32.
25. Rubio Cebrián S. De las utilidades al coste por AVAC. *Pharmacoeconomics Spa Res Art.* 2006;3 Suppl 2:63–70.
26. Verhoeven AC, Bibo JC, Boers M, Engel GL, van der Linden S. Cost-effectiveness and cost-utility of combination therapy in early rheumatoid arthritis: randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone. *COBRA Trial Group. Br J Rheumatol.* 1998;37:1102–9.
27. Soto J. Investigación de resultados en salud: el conocimiento del valor terapéutico añadido de los medicamentos. *Pharmacoeconomics Spa Res Art.* 2005;2:111–5.
28. Puig-Junoy J, Peiró S. De la utilidad de los medicamentos al valor terapéutico añadido y a la relación coste-efectividad incremental. *Rev Esp Salud Pública.* 2009;83:59–70.
29. Bombardier C, Maetzel A. Pharmacoeconomic evaluation of new treatments: efficacy versus effectiveness studies? *Ann Rheum Dis.* 1999;58 Suppl 1:182–5.
30. Clarke SA, Eiser C. The measurement of health-related quality of life (QoL) in paediatric clinical trials: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2:66.