

Archibald Cochrane i l'avaluació dels medicaments

Joan-Ramon Laporte

Fundació Institut Català de Farmacologia de la Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.

Nota: adaptació i traducció de la ponència, pronunciada per l'autor, a la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, el 20 d'octubre de 2022, amb motiu de la celebració del 50è aniversari del llibre d'Archie Cochrane: *Effectiveness and efficiency*.

Introducció

El primer que vull dir és que el treball de la Col·laboració Cochrane és una tasca ingent. El fet que es publiquin més de 5.000 assaigs clínics cada any implica fer una feina de coordinació i d'anàlisi que realment és un repte ja enorme per si mateix. Al final m'agradaria tornar sobre aquest tema.

Vaig conèixer Archibald Cochrane primer pel seu llibre¹. Jo m'estava formant després del postgrau a l'Institut Mario Negri de Farmacologia a Milà, a Itàlia, i allà un dels meus mentors, en Gianni Tognoni, que coneixia Archibald Cochrane, em va recomanar el seu llibre, que vaig llegir amb gran anhel. Després, l'any 1979 o 1980, el vaig conèixer personalment en un congrés que s'organitzava a Milà sobre l'eficàcia d'alguns fàrmacs —que aleshores eren els que més es prescrivien a Espanya— que es deien vasodilatadors o reactivadors cerebrals. No sé si recordaran la Hydergina (tot això ha anat desapareixent, en queda una mica de consum a l'Argentina, que jo sàpiga, i una mica al Brasil), la cinnarizina o Stugeron, els vasodilatadors cerebrals... I allà vam tenir una experiència realment molt simpàtica i de seguida vam connectar.

Aleshores, jo vaig traduir² el seu llibre perquè a partir de conèixer-lo personalment llegia qualsevol article escrit per ell que em queia a les mans: sempre hi havia una pregunta curiosa, original, que tenia un punt d'heterodòxia i sempre tenia alguna frase, sobretot en la discussió, de gran sentit de l'humor. Per exemple, en l'estudi de la paradoxa dels efectes beneficiosos del vi, on al final diu més o menys: “algú, a la vista d'aquests resultats, es veurà temptat d'identificar, aïllar, sintetitzar i comercialitzar la substància que és al vi i que produeix aquests efectes tan favorables per a la salut, però els autors creiem que en la seva forma farmacèutica actual ja està força bé”. Consideracions com aquestes les trobem també al magnífic article de Xavier Bonfill

publicat a la *Revista de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya* sobre Archibald Cochrane³.

El context polític i social dels anys 1970

Archibald Cochrane va publicar el seu llibre a principis dels anys 1970, fruit d'una llarga reflexió, diguem-ne, de postguerra. Va ser coetani de Richard Doll, i de Bradford Hill també, encara que era més gran, i d'altres grans de la salut pública, com Thomas McKeown, i de la metodologia i l'epidemiologia, com Geoffrey Rose.

El seu llibre apareix als anys 1970, quan Europa ja portava 25 anys de pau, de prosperitat i també de guerra freda. Era el període de la descolonització massiva, de les independències, sobretot a l'Àfrica; era el període (que potser els més joves no recordaran o no van conèixer) de quan va sortir la conferència dels països no alineats —una esperança enfront dels blocs de la guerra freda—, era un període en què semblava que la democràcia inevitablement havia d'eixamplar-se. Va ser el període en què l'Organització Mundial de la Salut va llançar la idea i el concepte dels medicaments essencials, un concepte que recollia molt del que deia Archibald Cochrane: els tractaments han de ser gratuïts, però han de ser d'eficàcia demostrada. Va ser el període de la Conferència d'Alma-Ata (l'any 1978). I fou un període en què Archibald Cochrane, també per la seva personalitat, reivindicava l'assaig clínic; perquè l'assaig clínic era immensament rar, la majoria de les intervencions mèdiques eren d'eficàcia dubtosa o no immediata i no hi havia proves obtingudes en assaigs clínics aleatoritzats, encara que l'assaig clínic modern existia com a mínim des del temps de l'estreptomina als anys 1950 amb Bradford Hill.

Recordo que, quan el vaig conèixer l'any 1980, jo acabava de publicar un treball sobre el valor dels medicaments a Espanya, que mostrava que més del 40% eren medicaments que no tenien cap prova d'eficàcia en éssers humans mostrada en assaigs clínics i, d'aquests, gairebé la meitat eren medicaments considerats de valor inacceptable perquè no havia estat ni acceptada la seva autorització

Correspondència: Joan-Ramon Laporte
Universitat Autònoma de Barcelona
Adreça electrònica: joanramonlaporte@gmail.com

en altres països com els EUA, la Gran Bretanya i els països europeus del nord.

L'evolució dels assaigs clínics

L'assaig clínic, en aquests 50 anys, ha passat de ser una experiència rara i reivindicable a ser un requisit per a l'autorització de nous fàrmacs i d'altres tecnologies mèdiques i s'ha convertit, més que no pas en un assaig orientat a necessitats clíniques, en un assaig orientat a provar fàrmacs; no a mirar pacients, sinó a provar fàrmacs. L'assaig clínic s'ha convertit en gran part en una plaga, no en el sentit que tots siguin dolents, ni de bon tros, ni que no diguin res que no sigui interessant, sinó en el sentit de la quantitat que n'hi ha. Cinquanta anys després, tenim una quantitat d'assaigs clínics d'orientació més cap al fàrmac que no pas cap al pacient o ni tan sols cap a la malaltia, en un món en què ja no hi ha els blocs de la guerra freda, sinó que està dominat per pols, en què mana l'economia del capitalisme liberal global, en què les multinacionals, o algunes multinacionals —entre elles algunes farmacèutiques que s'han fet molt famoses amb la pandèmia—, manen més i tenen més pressupost que els mateixos estats. La democràcia no floreix fora d'on era i més aviat hi ha una regressió de la democràcia, com estem veient per exemple als EUA, un món en què persisteix, malgrat la descolonització, l'explotació de recursos i de persones als països menys desenvolupats i en què en comptes d'un aprofundiment de la democràcia (com ho vèiem als anys 1970) hi domina la imposició del pensament únic. Un terme que va inventar Ignacio Ramonet, el director de *Le Monde Diplomatique*, als anys 1980 i 1990, quan començava la globalització, amb la creació de l'Organització Mundial del Comerç (OMC) l'any 1995. Ja, a la reunió fundacional, l'OMC va establir que els medicaments, com qualsevol altre bé de consum, estan subjectes a les lleis del mercat i a les patents.

Això canvia totalment el panorama del consum de medicaments perquè, naturalment, la voracitat de les companyies farmacèutiques les convida a ser més agressives en els anys que tenen l'exclusivitat de patent. I això ha acabat creant una declaració⁴ —de la qual en recomano la lectura— de l'Assemblea Parlamentària del Consell d'Europa. El Consell d'Europa no exerceix cap poder executiu, però és com una ànima moral de les institucions europees. La Declaració afirma que els sistemes sanitaris, les seves prioritats i les seves activitats estan dominats més pels interessos del mercat que no pas pels interessos de la gent, pel desenvolupament, per l'equitat, etc. Els sistemes sanitaris, on existeixen —perquè hi ha països on ni es pot parlar pròpiament que hi hagi un sistema sanitari únic—, han adoptat les prioritats del mercat, dels fabricants de medicaments, de vacunes i de productes sanitaris. Els nombrosíssims assaigs clínics actuals són simplement un requisit

regulador i, a la vegada, han estat convertits en eines de promoció comercial: només cal dir que l'assaig clínic de la vacuna s'ha publicat al *New England Journal of Medicine* per donar a entendre que és un bon assaig. Els assaigs clínics són majoritàriament comparatius amb placebo, de manera que no donen informació útil per situar cada intervenció en el pla terapèutic de cada patologia; no permeten saber com es compara el nou medicament amb els anteriorment disponibles. Des de fa vint anys, se sap de manera verificada que els assaigs clínics són objecte de frau. En els casos que s'han pogut investigar, s'ha vist que la magnitud d'aquest frau és enorme. Per exemple, una part important del control de qualitat obligatori en un assaig clínic consisteix a comprovar que el que ha experimentat el pacient i consta a la història clínica és el mateix que el que consta al quadern de recollida de dades de l'assaig. Doncs bé, aquesta funció la realitza el mateix promotor o l'entitat a la qual ho delega, la CRO (sigla de l'anglès *contract research organization*). Qui fa l'atribució final dels diagnòstics i grups de diagnòstics és el promotor. Qui estableix els detalls de l'anàlisi estadística (que habitualment no estan detallats al protocol inicial) és el promotor.

Per posar un exemple, en l'assaig clínic de la vacuna de Pfizer hi ha una incidència molt més alta de trastorns del ritme cardíac al grup vacuna (unes vuit o 10 vegades més alta) que al grup placebo, però està presentada en una taula on està desdoblada en 20 o 25 tipus diferents d'arrítmies, de manera que així no es noten les diferències d'incidència perquè els nombres són massa baixos i, tot això, sense que es publicués una comparació d'incidència per al conjunt dels trastorns del ritme. Per altra banda, en molts assaigs clínics s'examinen variables compostes (per exemple, en cardiologia, la variable infart més ictus més arteriopatia perifèrica més angina inestable, etc.) per estudiar l'eficàcia i això també dificulta treure conclusions sobre el lloc en terapèutica de la intervenció avaluada. A més, generalment només es publiquen els resultats que interessin al promotor; a banda del biaix de publicació que consisteix en què un assaig clínic no s'ha publicat perquè no ha sortit el resultat del gust del promotor. Va tenir especial ressò el treball que descrivia el frau de publicació amb els fàrmacs anomenats antidepressius ISRS (inhibidors selectius de la recaptació de serotonina)⁵.

Una aproximació al que hauria dit avui Archibald Cochrane

Això pot semblar demagògic i demano excuses per suplantat la personalitat d'Archibald Cochrane, però crec que com a mínim hauria fet una crida a fer assaigs clínics d'orientació més pragmàtica, més de clínica real, més orientats al pacient, en comptes de ser orientats al producte. I diria, suposo, que un pacient polimedicat és un pacient

que està en risc. Un dels comentaris famosos d'ell que se citen és el de quan es dirigia a cardòlegs i obstetres i els deia: “però estàs segur que no estàs fent més mal que bé?” És a dir, posem per davant el dubte de si realment complim el principi de primer no fer mal i de com ajudem. Aquesta concepció no té res a veure amb la concepció actual dominant a la medicina que és la de l'arrogància, la medicina que salva vides (quan, com a màxim, retarda la mort, però no salvem cap vida) o, fins i tot, la medicina que resol problemes. La medicina no salva vides, la medicina no sempre resol els problemes. El que és cert és que la medicina acompanya el pacient cada cop menys i, en lloc de prendre decisions basades en el pacient, les pren basades en allò que diuen els protocols. Aquests protocols deriven de revisions sistemàtiques i metanàlisis. Si l'assaig clínic és fraudulent, la metanàlisi serà fraudulenta i els protocols no estaran basats “en les millors proves disponibles”.

Actualment, a Catalunya, més del 10% de la població consumeix diàriament cinc fàrmacs o més. Unes 120.000 persones en consumeixen 10 o més. Què diria Archibald Cochrane? Suposo que diria, si més no, que no hi ha cap assaig clínic que demostrï que prendre cinc o 10 medicaments et doni més salut que prendre'n, per exemple, un nombre raonable, que seria no més de tres; amb més de tres em sembla que entrem ja en risc. Com a farmacòleg he de recordar que les interaccions farmacològiques s'han estudiat per parells de fàrmacs, rarament en pacients que en prenen tres, però mai en persones que en prenguin més de tres.

Per acabar, com anomenaria jo els reptes d'avui dia, a més del repte importantíssim, necessari i imprescindible de la tasca que fa la Col·laboració Cochrane a tot el món?:

- Primer, el repte de l'exigència de transparència en els assaigs clínics per part de les companyies i de les agències reguladores. Des de fa anys, la iniciativa All Trials reivindica la publicació de la totalitat dels resultats de tots els assaigs clínics, i almenys l'exigència de publicar els informes dels assaigs clínics (els CSR, sigla de l'anglès de *clinical study report*). Els CRS contenen molta més informació que els articles publicats en revistes mèdiques convencionals.

- Segon, el repte de concretar quina és la responsabilitat dels sistemes d'atenció sanitària sobre el mal ús que es fa dels medicaments; medicaments que, de vegades, només han mostrat eficàcia en variables que són subrogades i de significat clínic escàs o nul que, no obstant, són usats com si estigués ben establerta la garantia d'eficàcia i de seguretat.

- Tercer, el repte de posar en dubte moltes de les paraules que es fan servir en el llenguatge actual: la paraula “eficàcia” dona la sensació a l'usuari i al pacient que hi ha una garantia que allò ha d'anar millor, però la paraula “eficàcia” tots sabem que no és més que una diferència de probabilitat respecte a placebo i així és com ho estableix la legislació. La paraula “toxicitat” s'ha substituït per “seguretat” i quan es parla dels efectes indesitjats ja no es diu “inseguretat”, almenys, o “toxicitat”, directament, sinó “seguretat”. La paraula “evidència”, com tots sabem però de vegades oblidem, no és exactament una evidència.

Per tant, em pregunto i acabo: com hem de gestionar el coneixement al sistema sanitari? Naturalment, cal impedir la influència comercial de la indústria sobre les decisions dels metges i hem de procurar que aquestes decisions estiguin basades en proves obtingudes en estudis tan rigorosos com sigui possible. Però, paragonant el que diu Manuel Castells —una persona que ha estudiat molt la cultura de l'Internet, per dir-ho ràpidament—, hem de distingir entre les dades, la informació i el coneixement. En aquesta escala, les dades serien cadascun dels assaigs clínics sobre un problema determinat. La informació seria el resultat de la revisió sistemàtica de tots aquests assaigs clínics i també d'altres tipus d'estudis. El coneixement és una qüestió de caire individual, de cada professional sanitari, i també col·lectiu, de cada sistema sanitari. El coneixement consisteix en la capacitat per fer servir adequadament la informació disponible per als fins que té el sistema sanitari i aquí és on jo crec que tenim el repte més gran en els propers anys: la gestió del coneixement en els sistemes de salut.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Cochrane AL. Effectiveness and efficiency. Random reflections on health services. London: The Rock Carling Fellowship; 1971; The Nuffield Provincial Hospitals Trust; 1972.
2. Cochrane AL. Eficàcia y eficiencia: reflexiones al azar sobre los servicios sanitarios. Barcelona: Salvat; 1985.
3. Bonfill i Cosp X. Síntesi i revalorització del pensament d'Archibald Cochrane (1909-1988). Revista de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya. 2021;36(1):25-32. Consultable a: http://ramc.cat/wp-content/uploads/2021/06/RAMC_2021_36_1.pdf. Accés el 24 d'octubre de 2022.
4. Butletí Groc. Eleccions generals, Consell d'Europa, salut pública i indústria farmacèutica. 2015;28:15-18. Consultable a: https://www.idiapjgol.org/images/ficf/docs_bg/ca/bg284.15c.pdf. Accés el 27 d'octubre de 2022.
5. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med. 2008;358(3):252-60. DOI: 10.1056/NEJMsa065779.