

En las fronteras de la ética de la investigación clínica: ajustando las normas al progreso

On the Frontiers of Clinical Research Ethics: Adjusting Norms to Progress

JORGE T. INSÚA¹

Es claro que las normas pueden ser buenas, regulares o malas. Dada la lógica normativa y burocrática, no hay mucho énfasis ni investigación sobre las malas normas en investigación clínica y su impacto en la producción científica argentina, especialmente sobre sus efectos dañinos. Es claro que las normas deben ser evaluadas. Algunas ideas, en línea con la carta de Borracci, (1) pueden reducir el efecto colateral de los comités de ética de investigación en el complejo escenario de la investigación actual.

Una experiencia con la solicitud de aprobación de estudios en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) demuestra que algunas observaciones de Borracci se aplican a nuestro medio. Por ejemplo, un protocolo (Vigía/CONAPRIS, Ministerio de Salud de la Nación) sobre un tratamiento multicomponente intensificado (concebido como una "Polipastilla-Plus") en pacientes diabéticos mayores de 65 años con riesgo cardiovascular mayor del 20% a los 5 años, con diseño de ensayo aleatorizado controlado (ECA) pragmático piloto y análisis económico encabalgado, (2) fue presentado en la ANMAT por tratarse de un estudio con sujetos humanos con aleatorización; sin embargo, no fue autorizado por no cumplir con las Guías de Buena Práctica Clínica del momento (3) y por la falta de adherencia a la Disposición de la ANMAT 5330/97. (4) La ANMAT fue coherente con su normativa; las normas vigentes excluían este tipo de estudio, que no contemplaba ese diseño. Un trabajo de similar diseño fue luego publicado por Yúsyf y colaboradores, (5) y la evidencia al respecto llegó a 7.047 pacientes de nueve ensayos clínicos en 2014. (6) El punto central de este artículo de opinión es que las normas estándares pueden ser inadecuadas para cierto tipo de investigaciones.

Crecientemente hay que evaluar la efectividad de una intervención de salud. Una polipastilla, por ejemplo, no es una droga nueva, sino que usa drogas aprobadas en una nueva aplicación de drogas usuales para mejorar la efectividad en la práctica habitual. En cierto sentido, se trata de una nueva estrategia de intervención farmacológica múltiple, con efectos múltiples en el continuo cardiovascular. Finalmente,

incrementa la efectividad preventiva cardiovascular, con consecuente incremento de su costo-efectividad. Por estas y otras razones, escapaba de la taxonomía de estudios vigente. Este caso induce a analizar ciertos conceptos básicos de bioética de investigación, hoy en plena revisión y algunas evoluciones metodológicas relacionadas. El objetivo no es discutir este caso en particular, ni el diseño del estudio, ni la polipastilla, (7) que ha evolucionado de la promesa al pragmatismo, (8) y que se ha propuesto para el listado de medicaciones esenciales de la Organización Mundial de la Salud. (9) El propósito tampoco es hacer una crítica a la ANMAT, sino ilustrar el problema normativo subyacente. Sobre los temas bioéticos generales, conviene señalar que en el mundo desarrollado ocurren los mismos problemas que este protocolo generó. Estos temas llevan a repensar la fundamentación bioética sobre los requisitos de control y monitorización externos (*oversight*), de las normas de solicitud de aprobación y de los Comités de Ética de Investigación (CEI), pero referidos a algunos nuevos métodos de investigación por ensayos clínicos. (10) Estos conceptos tienen un efecto en cascada hacia todos los aspectos regulatorios públicos y privados de esta actividad.

La primera distinción bioética a realizar es la de investigación y la práctica médica. Tratar pacientes y hacer investigación sobre personas son cosas diferentes en términos de sus demandas éticas. Esta distinción está en la base del *Belmont Report*, (11) y es aceptada internacionalmente. (12) Es esta distinción la que justifica la aproximación ética diferente para ambas actividades médicas, aunque ambas son complementarias y solidarias para los fines de la medicina. (13) Las normas éticas para control de la investigación clínica en humanos fueron respuesta a abusos en investigación sobre la dignidad de los sujetos de la investigación. La postura de la bioética de investigación clásica es reactiva a estos abusos. La distinción entre la investigación y el tratamiento lleva a un replanteo de cuáles acciones requieren una supervisión ética obligatoria y simultánea, supervisión que no ocurre en la práctica clínica habitual. (14) La observación de que esta supervisión ética puede sobreproteger a los sujetos en la

REV ARGENT CARDIOL 2017;85:130-134. <http://dx.doi.org/107775/rac.es.v85.i2.10537>

Dirección para separatas: Jorge T. Insúa - Hospital Austral, Universidad Austral, Departamento de Medicina Interna, Sistemas de Información - Av. Juan D. Perón 1500 - (B1629AHJ) Pilar, provincia de Buenos Aires - e-mail: insjorge@gmail.com

¹ Hospital Austral, Universidad Austral, Departamento de Medicina Interna, Sistemas de Información

investigación clínica y desproteger a los pacientes en la investigación en los servicios. La conclusión es que la carga de control concurrente podría ser reducida, (15) llevando a una divergencia con la bioética de la investigación clásica. (16) Se ha argumentado que no todos los ensayos controlados aleatorizados requieren consentimiento informado por estas razones. (10) En el contexto actual, la distinción entre investigación y práctica se hace más compleja, y en cierto sentido, menos necesaria.

La segunda distinción es entre efectividad y eficacia. (17) Es sabido que la efectividad se refiere a los beneficios y riesgos de una intervención en salud en su contexto usual de práctica (*versus* la eficacia, o beneficio en condiciones experimentales o ideales). La complejidad creciente de la medicina enfatiza el contexto. (18) Una intervención X (droga, tecnología diagnóstica, etc.) tiene un círculo contextual de práctica de muchos componentes que interactúan con la intervención X, modificando sustancialmente el efecto. Si al contexto inmediato lo llamamos sistema de servicios de salud, variables de este contexto definen la intervención (X + s, donde s = servicios). Por ejemplo, no es lo mismo el tratamiento de la hipertensión arterial en un servicio de emergencias, en un consultorio organizado o en una salita comunitaria de un barrio marginal. Cuando se analizan los fines de X + s, se definen por lo tanto los fines de servicios, y estos deben ser incluidos en la evaluación.

La tercera distinción se refiere a la diferencia entre el objetivo de mejora del sistema de los servicios de salud (la idea de los Sistemas de Salud Aprendientes) y la mejora de la práctica clínica personal. (19) En los primeros se busca desarrollar un alto nivel clínico con generación simultánea de datos para mejorar los resultados de la atención médica. Esta idea es extraña para los que norman la investigación clínica. Se evalúa el “cómo” de cada intervención y se incluye la finalidad de aprender en forma explícita (con sus impactos en beneficios de calidad y seguridad de los pacientes, así como fines de eficiencia y equidad). En países de desarrollo mediano y bajo, la brecha entre eficacia y efectividad se agranda, tanto como lo hace la brecha de equidad. Hay un efecto considerable que tienen condiciones socioeconómicas, sobre lo cual ya hay evidencias sugestivas. (20) Aprender a mejorar servicios es un objetivo bioético válido, incluso imperativo.

Dado que las ideas de fundamento bioético se trasladan a instrumentos normativos, es necesario explicitar las normas que regulan el accionar de los CEI y de las agencias reguladoras. La postura actual sobre la regulación normativa es la de ser proactiva, y extender su metodología a los puntos anteriores: llegar más lejos en el beneficio (efectividad), incrementando calidad, eficiencia y equidad. Esta postura proactiva es importante por algunas razones: 1) reducción de daño potencial a los pacientes, 2) incremento de los beneficios de salud a obtener, 3) incremento del valor de las intervenciones (relación de beneficio/daño). Las

tres distinciones conceptuales enfatizadas se trasladan a los medios de la práctica de la investigación en los últimos tres métodos enfatizados. Ambos conjuntos de argumentos, en la bibliografía comentada, relativizan muchos de los énfasis clásicos de los comités de bioética de investigación y al mismo tiempo enfatizan nuevos aspectos usualmente no considerados.

Ambos problemas, éticos generales y metodológicos, deben ser contextualizados a la estructura normativa local. La normativa de la ANMAT referida a investigación clínica se ha actualizado al 2010 en *Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica* (ANMAT N° 6677/10), aunque preserva la misma denominación sobre los ensayos, aplicando solo las categorías de estudios de fase II, III y IV. (21) Esta normativa se ha incluido en una actualización sobre la investigación en seres humanos por una nueva normativa de alcance más amplio (Res. 1480/2011). (22) Ambas normativas son las principales reguladoras de la investigación clínica en la Argentina actual, habiendo comparaciones regulatorias sobre otros países. (23) Una tecnología como la “polipastilla” compuesta por drogas de uso cotidiano cuestiona múltiples temas de investigación. En el caso considerado, la Disposición de la ANMAT 5330/97 tenía varios aspectos discutibles. ¿Correspondía en ese protocolo solicitar la aprobación de la ANMAT o podía estar excluido de la aprobación? ¿Es un estudio de estas características un estudio fase II, III o IV? ¿Se refiere a una droga o a varias? ¿Es válido hablar de “droga” o “clase de drogas” indistintamente? ¿Cómo debe ser el consentimiento informado y quién lo debe realizar? ¿Debe un estudio controlado aleatorizado pragmático con evaluación económica seguir los criterios de aprobación de otros ensayos clínicos controlados aleatorizados? La ambivalencia taxonómica, especialmente entre estudio de fase III y estudio de fase IV, respecto de los ensayos pragmáticos en general, dado que estos diseños tienen componentes de fases III y IV simultáneamente.

Continuando con las observaciones de Borraci, se deben enfatizar aspectos metodológicos de los puntos bioéticos generales anteriores, poco analizados en nuestro medio, y hacerlo bajo tres principales temas: ensayos controlados aleatorizados pragmáticos, intervenciones complejas e investigaciones de evaluación comparativa. Este protocolo tenía estas características controversiales sobre métodos de ensayo clínico de la literatura actual.

Ensayos controlados aleatorizados pragmáticos: Los ECA están en gran evolución. (24) Los ECA pragmáticos, (25) también llamados ensayos clínicos prácticos, evalúan la efectividad en condiciones habituales de operación. Su reconocimiento es creciente en la investigación clínica. (26) El foco de estos estudios es tener alta validez externa –o ser generalizable– más que validez interna (27) y su capacidad de ser trasladados a los servicios. (28) Por lo tanto, los ECA pragmáticos reflejan la heterogeneidad de los pacientes en la práctica general, minimizan los criterios de exclusión, se focalizan en

grupos con un rango grande de diagnósticos, se define a los pacientes más por forma de presentación que por diagnósticos, pueden no emplear placebos, pueden no ser ciegos y deben ocultar la asignación del tratamiento durante la asignación aleatoria. (29-31) La intervención estaba destinada a resolver efectos sobre varios factores de riesgo cardiovascular simultáneamente. Este es un criterio de inclusión poco restrictivo. Es conocido que la validez externa, tan frecuentemente olvidada, se incrementa cuando menos definida es la inclusión de los sujetos.

Uno de los problemas bioéticos más obvios es la extensión, modo y pertinencia del consentimiento informado para este tipo de estudios. En el caso citado, se proponía el modelo de consentimiento mínimo y práctico, similar al luego llamado “modelo de consentimiento integrado”. (32) Respecto de la asignación aleatoria de los tratamientos había suficiente situación de incertidumbre tanto en la comunidad médica como en la relación médico-paciente individual como para justificar la aleatorización de los pacientes. (33, 34) En este caso, el principio de incertidumbre de la comunidad médica es adecuado, el objeto era reemplazar la incertidumbre clínica por aleatorización.

Intervenciones complejas: Este caso cumplía criterios de las así llamadas intervenciones complejas, que también pueden ser vistas como intervenciones multicomponente. Las intervenciones complejas, por la misma razón que en este caso, escapan de las normas habituales de investigación clínica modeladas sobre el modelo de ensayo controlado aleatorizado de drogas (contra placebo o tratamiento usual). El Medical Research Council del Reino Unido realizó una consideración y definición para este problema de las intervenciones complejas en el 2000, (35) actualizada en 2006. (36) Una intervención compleja incluye actores diferentes, acciones diferentes y tecnologías diferentes, en un solo programa preventivo, terapéutico y/o de rehabilitación/paliación. Habitualmente, las intervenciones complejas tienen más de un componente en la intervención, tienen más de una conducta a modificar en beneficiarios o actores, más de un nivel organizativo o grupos afectados, más de un resultado de salud buscado y requieren flexibilidad de intervención para ser llevadas a cabo. Frecuentemente tocan problemas de efectividad, son objeto de estudio con estudios aleatorizados pragmáticos de diversos tipos, algunos con evaluaciones económicas, y que han sido objeto de interés reciente en relación con su regulación. (37) El punto central es que a medida que el objeto de las intervenciones sean las enfermedades crónicas o aspectos preventivos de la práctica médica (ambas condiciones aplican a la epidemia de enfermedad cardiovascular), las intervenciones complejas serán la norma, no la excepción.

Investigación de efectividad comparativa: La investigación de efectividad comparativa (*Comparative effectiveness research - CER/Real world clinical research*) es en esencia una comparación “cabeza a cabeza” de dos o

más intervenciones. (38) Tienden a ser intervenciones complejas y frecuentemente a ser evaluadas con ECA pragmáticos. La CER investiga daños y beneficios de las intervenciones en el “mundo real” (39) y tiene múltiples implicaciones para la toma de decisiones sobre investigación. (40) Esta metodología está vinculada a la utilización de historias clínicas electrónicas en investigación clínica. (41) Este protocolo era un estudio pragmático, que deseaba comparar la intervención contra tratamiento usual, pero no comparaba dos drogas, sino dos “estrategias”. Además, era un protocolo fármaco-económico por definición, de las llamadas evaluaciones económicas encabalgadas. (42) Por lo tanto, cumplía criterios para ser incluida en estudio tipo fase IV solamente por ese criterio. La aplicación del criterio “nueva terapéutica” era una cuestión complicada: si la aplicación de drogas en forma simultánea se podía considerar nueva terapéutica era discutible, claramente era un nuevo *modo* de indicación y una nueva *pregunta* sobre la intervención. La polipastilla como ha sido descrita era literalmente una nueva terapéutica, pero en el protocolo probaba la “estrategia” de la polipastilla, pero con varias pastillas individuales, lo cual hacía que no calificara para “nueva terapéutica”. La lógica subyacente al diseño era la de estudios de efectividad comparativa.

El caso previamente comentado tenía los principales componentes de la evolución metodológica analizados por la ética de la investigación reciente. La investigación sobre la práctica médica misma, la investigación sobre nuevas aplicaciones de tecnologías conocidas, la investigación sobre evaluación de tecnologías complejas, la investigación de efectividad comparativa, etc., obligan a remozar criterios de los comités de ética de investigación. Se deben preservar ciertamente estándares de práctica elevados en las normas de calidad de la investigación clínica y un control sobre abusos y riesgos, para pacientes y poblaciones. Sin embargo, hay que evaluar también los efectos indeseables de las normas. El punto nuevo es que se está revaluando la validez de estas normas en centros de investigación de primera línea, como los comités de ética del Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos. Si se aplicaran las normas vigentes hoy en la Argentina, un ECA pragmático no sería aprobado y los dilemas serían los mismos que en este protocolo.

En resumen, se debería realizar un análisis y revisión bioética y metodológica profunda sobre la normativa de Guías de Buena Práctica Clínica, tanto de la actualización de *Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica (Disp. 6677/2010)*, sobre *Guía para Investigaciones con Seres Humanos (Resolución 1480/2011)*, como del documento *Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas*, OPS. 2010. En el proceso de revisión de las normas se debería incluir una mención explícita a una mejor descripción de lo que es un ensayo clínico, incluyendo los ensayos aleatorizados pragmáticos y otros diseños menos convencionales, mejores descripciones de

métodos de investigación en ensayos clínicos y una subsección referida a estudios de Investigación de Evaluación Comparativa, adecuando su glosario. Es imperativo incluir otro tema relacionado con la investigación desarrollada en historias clínicas electrónicas. Así se podría actualizar y mejorar la normativa vigente, y expandir la investigación clínica, especialmente la orientada a mejorar la efectividad y la sustentabilidad de los servicios de salud.

La necesidad imperativa de mejorar investigación y servicios para las enfermedades no transmisibles es una oportunidad para hacerlo. Si así se hiciera, se desarrolla un vehículo para mejorar la asistencia de los pacientes y reducir mortalidad prematura.

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no posee conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

- Borracci RA. La falibilidad de los comités de ética en la investigación clínica y en la práctica asistencial. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:633-7.
- Insúa JT, M. O'Flaherty, Schweiger A. Tratamiento Multi-componente Intensificado ("Polipastilla-Plus") en pacientes diabéticos mayores de 65 años con riesgo CV > 20% a cinco años. Ensayo Aleatorizado Controlado Pragmático Piloto con Análisis Económico Encabalgado. Proyecto Vigía/CONAPRIS # 1006. 2005.
- Grupo de trabajo en Buenas Prácticas Clínicas (GT/BPC). BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS: Documento de las Américas. OPS. 2010.
- Disposición de la ANMAT 5330/97. (http://www.anmat.gov.ar/webanmat/NORMATIVA/NORMATIVA/MEDICAMENTOS/DISPOSICION_ANMAT_5330-1997.PDF)
- Indian Polycap Study (TIPS), Yusuf S, Pais P, Afzal R, Xavier D, Teo K, Eikelboom J, et al. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet* 2009;373:1341-51. <http://doi.org/d6khhv>
- de Cates AN, Farr MR, Wright N, Jarvis MC, Rees K, Ebrahim S, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD009868. <http://doi.org/sdv>
- Sleight P, Pouleur H, Zannad F. Benefits, challenges, and registerability of the polypill. *Eur Heart J* 2006;27:1651-6. <http://doi.org/d3h6gv>
- Huffman MD. The Polypill: From Promise to Pragmatism. *PLoS Med* 2015;12:e1001862. <http://doi.org/b7d8>
- Huffman MD, Perel P, Castellano JM, Fuster V, Rodgers A, Webster R, et al. An application to recommend that fixed-dose combination therapy be added to the WHO model list of essential medicines for secondary prevention of cardiovascular disease (ischemic heart disease and ischemic stroke). http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/Aspirin_FDC.pdf?ua=1. Accessed 27 May 2015.
- Faden RR, Beauchamp TL, Kass NE. Informed Consent, Comparative Effectiveness, and Learning Health Care. *N Engl J Med* 2014;370:766-8. <http://doi.org/b7fb>
- National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research (Washington, D.C.: Department of Health, Education, and Welfare, Publication OS 78-0012,1978)
- Council for International Organization of Medical Science, in collaboration with the World Health Organization, International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (Geneva, Switzerland: CIOMS, 2002).
- Brody H, Miller FG. The Research-Clinical Practice Distinction, Learning Health Systems, and Relationships. *Hastings Center Report* 2013;43:41-7. <http://doi.org/f5f8s9>
- Kass NE, Faden RR, Goodman SN, Pronovost P, Tunis S, Beauchamp TL. The Research-Treatment Distinction: A Problematic Approach for Determining Which Activities Should Have Ethical Oversight. *Ethical Oversight of Learning Health Care Systems, Hastings Center Report Special Report* 2013;43:S4-S15. <http://doi.org/bz3j>
- Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA* 2003;290:1624-32. <http://doi.org/dr2sk2>
- Faden RR, Kass NE, Goodman SN, Pronovost P, Tunis S, Beauchamp TL. An Ethics Framework for a Learning Health Care System: A Departure from Traditional Research Ethics and Clinical Ethics: *Ethical Oversight of Learning Health Care Systems, Hastings Center Report Special Report* 2013;43:S16-S27. <http://doi.org/bz3p>
- Muir Gray JA. *Evidence Based Health Care: How to make policy and management decisions*. 2nd ed. Churchill Livingstone Ed; 1997.
- Nordon C, Karcher H, Groenwold RH, Ankarfeldt MZ, Pichler F, Chevrou-Severac H, et al; on behalf of the GetReal consortium. The "Efficacy-Effectiveness Gap": Historical Background and Current Conceptualization. *Value Health* 2016;19:75-81. <http://doi.org/b7fc>
- Institute of Medicine. *The Learning Healthcare System: Workshop Summary*. Olsen L, Aisner D, McGinnis JM, eds. Washington, DC: National Academies Press; 2007. Available at: <http://www.iom.edu/Reports/2007/The-Learning-Healthcare-System-Workshop-Summary.aspx>
- Cohen M. Latinoamérica en los ensayos clínicos internacionales: ¿Dónde está la diferencia? ¿Son los pacientes, los médicos o el sistema? *Rev Argent Cardiol* 2003;71:6-15.
- Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica. Disposición 6677/2010. Boletín Oficial No 32022, 05-nov-2010, Pág. 20 (http://www.anmat.gov.ar/comunicados/dispo_6677-10.pdf)
- Guía para Investigaciones con Seres Humanos. Ministerio de Salud, Argentina. Resolución 1480/2011.
- Zambrano B, Arroyo G, González N. Caracterización y propuestas de mejora para la investigación clínica del Uruguay. BID, préstamo 2590/OC-UR. Oct, 2014.
- Woodcock J, Ware JH, Miller PW, McMurray JJ, Harrington DP, Drazen JD. Clinical Trials Series. *N Engl J Med* 2016;374:2167. <http://doi.org/b7fd>
- Roland M, Torgerson DJ. Understanding controlled trials: what are pragmatic trials. *BMJ* 1998;316:285. <http://doi.org/bpxb69>
- Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. *N Engl J Med* 2016;375:454-63. <http://doi.org/b7ff>
- Godwin M, Ruhland L, Casson I, Mac Donald S, Delva D, Birt-whistle R, et al. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:28. <http://doi.org/bzkn53>
- Glasgow RE, Magid DJ, Beck A, Ritzwoller D, Estabrooks PA. Practical clinical trials for translating research to practice: design and measurement recommendations. *Med Care* 2005;43:551-7. <http://doi.org/b2b5ds>
- Hotopf M. The pragmatic randomized controlled trial. *Adv Psych Treat* 2002;8:326-33. <http://doi.org/bsv5n8>
- Kalkman S, van Thiel GJ, Grobbee DE, van Delden JJ. Pragmatic randomized trials in drug development pose new ethical questions: a systematic review. *Drug Discov Today* 2015;20:856-62. <http://doi.org/b7fg>
- Relton C, Torgerson D, Alicia OC, Jon N. Rethinking pragmatic randomised controlled trials: introducing the "cohort multiple randomised controlled trial" design. *BMJ* 2010;340:c1066. <http://doi.org/bnw8x5>
- Kim SY, Miller FG. Informed Consent for Pragmatic Trials - The Integrated Consent Model. *N Engl J Med* 2014;370:769-72. <http://doi.org/b7fh>

33. Weijer M, Enkin MW. Clinical equipoise and not the uncertainty principle is the moral underpinning of the randomized controlled trial. *BMJ* 2000;321:756-8. <http://doi.org/bg3zfk>
34. Lilford RJ. Ethics of clinical trials from a Bayesian and decision analytic perspective: Whose equipoise is it anyway. *BMJ* 2003;326:980-1.
35. Medical Research Council. A framework for development and evaluation of RCTs for complex interventions to improve health. London, England: Medical Research Council; 2000.
36. Developing and evaluating complex interventions: new guidance. London, England: Medical Research Council; MRC. 2006.
37. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M, et al. Developing and evaluating complex interventions: The new Medical Research Council guidance. *BMJ* 2008;337:a1655. <http://doi.org/crwjr7>
38. Faden R, Kass N, Whicher D, Stewart W, Tunis S. Ethics and informed consent for comparative effectiveness research with prospective electronic clinical data. *Med Care* 2013;51:S53-S57. <http://doi.org/b7fj>
39. Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness Research. Report to the President and to Congress. Washington, DC: Department of Health and Human Services; 2009.
40. Conway PH, Clancy C. Comparative-Effectiveness Research-Implications of the Federal Coordinating Council's Report. *N Engl J Med* 2009;361:328-30. <http://doi.org/df5232>
41. Staa TP, Goldacre B, Gulliford M, Cassell J, Pirmohamed M, Taweel A, et al. Pragmatic randomised trials using routine electronic health records: putting them to the test. *BMJ* 2012;344:e55.
42. Gold M, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, editors. Cost-effectiveness in Health and Medicine. Oxford; 1996. p.72-76. <http://doi.org/b7fk>