

3

Investigación clínica:  
cómo hemos llegado hasta aquí

Un recorrido particular a través de las últimas dos décadas

RAFAEL DAL-RÉ  
XAVIER CARNÉ  
DIEGO GRACIA

## SUMARIO

1. Introducción .....	60
2. Las Normas de Buena Práctica Clínica .....	61
3. Las recomendaciones del CIOMS y la Declaración de Helsinki (2000-2008) .....	63
3.1. Las recomendaciones del CIOMS .....	63
3.2. Declaración de Helsinki (2000-2008) .....	64
4. El registro de los ensayos clínicos y la publicación de sus resultados .....	67
4.1. La industria farmacéutica y el registro de los ensayos clínicos .....	67
4.2. Las revistas médicas y el registro de los ensayos clínicos .....	68
4.3. Nacimiento y desarrollo de los registros generalistas de ensayos clí- cos .....	69
4.4. La publicación de los resultados de los ensayos clínicos .....	71
5. Los medicamentos huérfanos .....	73
6. La globalización de la investigación clínica .....	74
6.1. El desarrollo de nuevos medicamentos .....	74
6.2. La investigación clínica en un mundo globalizado .....	77
7. La colaboración público-privada en la investigación clínica .....	80
7.1. Vacuna frente a rotavirus .....	81
7.2. Vacuna frente al paludismo .....	81
Referencias .....	84

### LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. La investigación clínica es la actividad profesional más regulada que puede realizar un profesional sanitario en el ejercicio de su actividad. Todos los pasos necesarios para la completa realización de un ensayo clínico están sujetos a la atenta evaluación por terceros.
2. La práctica totalidad de los ensayos clínicos con medicamentos, sin que importe quién es el promotor, se realizan siguiendo las Normas de Buena Práctica Clínica, exigidas por las regulaciones europea y americana.
3. La publicación de las recomendaciones del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, ha permitido que se lleven a cabo ensayos clínicos en países en vías de desarrollo con las mismas garantías éticas que en los países occidentales.
4. La última versión de la Declaración de Helsinki (2008) delimita el uso de placebo a ciertas situaciones. Así mismo, describe la manera como las comunidades que participan en un ensayo clínico promovido por un promotor de un tercer país se pueden beneficiar de su contribución.
5. En la actualidad, las agencias de regulación de medicamentos europea y americana marcan la pauta en la metodología de la investigación clínica. Los investigadores académicos han perdido relevancia en este siglo.
6. La doble obligación de registrar todo ensayo clínico antes de su inicio en un registro público y gratuito y de publicar sus resultados es la mejor manera para combatir el sesgo de publicación
7. Las regulaciones de medicamentos huérfanos han permitido el desarrollo de más de 300 medicamentos para 200 enfermedades raras.
8. La globalización de la investigación clínica es un hecho. En la actualidad un alto porcentaje de datos de ensayos clínicos en el desarrollo de nuevos medicamentos se obtienen fuera de los países de Europa occidental y Norteamérica.
9. La colaboración público-privada es imprescindible para el desarrollo de nuevos medicamentos. Los ejemplos de las colaboraciones para el desarrollo de las vacunas frente a rotavirus y frente a la malaria, señalan sendos caminos que pueden ser útiles en otros proyectos de investigación clínica.

## 1. INTRODUCCIÓN

A mediados del siglo XVIII nació la investigación clínica (IC), tal y como la conocemos hoy. Fue entonces cuando James Lind realizó el primer ensayo clínico *controlado* comparando seis intervenciones para el tratamiento del escorbuto.<sup>1</sup> El siguiente salto cualitativo importante en el desarrollo de la IC aconteció dos siglos más tarde, cuando A. B. Hill *et al.* publicaron el primer ensayo clínico controlado y *con asignación aleatoria* en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar con estreptomycina.<sup>2</sup> En estos últimos 65 años la IC se ha desarrollado enormemente hasta convertirse en una disciplina muy compleja y, a diferencia de otras, muy regulada. La trascendencia que sus hallazgos tienen en la salud —entendida desde la doble perspectiva de la salud individual y la de las poblaciones— la ha convertido en la actividad científica más regulada, tanto desde los poderes públicos —nacionales y supranacionales—, como por las asociaciones profesionales y los medios de comunicación habituales para su difusión, las revistas médicas. Se puede afirmar sin temor a exagerar que un profesional sanitario que se plantee realizar un ensayo clínico deberá observar un número de códigos, recomendaciones y normativas muy superior a los que corresponden a cualquier otra actividad propia de su profesión. En cada uno de los pasos que tendrá que dar, desde la redacción del protocolo hasta la publicación de los resultados del ensayo, el investigador deberá esperar la intervención ineludible de terceros. Así, y por mencionar solo unos pocos, en España

deberá: obtener la aprobación de un Comité Ético de Investigación, de la dirección del centro donde llevará a cabo el ensayo y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) —si la intervención en estudio es un medicamento o un producto sanitario—; registrar el estudio en un registro público (y someterse así al escrutinio de cualquier persona interesada en su estudio); y, en fin, entregar un informe final a la AEMPS, un resumen al Comité que lo aprobó y, para publicar los resultados obtenidos, redactarlo según unas normas específicas y superar la revisión por expertos de toda revista científica seria y, en algunas de estas, enviar el protocolo del ensayo clínico junto al manuscrito. A lo largo de todo este proceso, deberá cumplir con normas nacionales —específicas de investigación, como el RD 223/2004<sup>3</sup> o la Ley de Investigación Biomédica,<sup>4</sup> o generales, como la Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>5</sup>— e internacionales (v.gr., requerimiento de registro de los ensayos y su publicación según la declaración CONSORT),<sup>6</sup> y códigos de conducta (v.gr., Declaración de Helsinki).<sup>7</sup> En fin, el investigador deberá cumplir una gran cantidad de requisitos para poder iniciar el estudio y concluirlo con éxito —es decir, publicar los resultados—, siempre bajo la atenta mirada (y evaluación) de terceros.

Lo que ha acontecido en el desarrollo de la IC hasta nuestros días se puede resumir de muchas maneras. Una de las más gráficas es hacerlo refiriéndose a los hitos que la jalonan. Algunos de los más relevantes son, por ejemplo, la tragedia de la talidomida, la publicación

de la Declaración de Helsinki y del Informe Belmont, la obligatoriedad de que los protocolos de los ensayos tengan que ser aprobados por comités multidisciplinares —que se denominarán a partir de ahora Comités de Ética de la Investigación (CEI), para unificar sus múltiples denominaciones a nivel internacional—, la irrupción irresistible de la biotecnología y de la farmacogenética. Estos son acontecimientos que han ido transformando la manera de realizar los ensayos clínicos en todo el mundo. A continuación queremos resaltar algunos de los eventos más singulares que requieren una mención especial: 1) la publicación de las Normas de Buena Práctica Clínica (BPC) dentro de la Conferencia Internacional de Armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH); 2) la publicación de las recomendaciones del Consejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), y las modificaciones sufridas por la Declaración de Helsinki entre 2000 y la actualidad; 3) la obligatoriedad de registrar todo ensayo clínico antes de su inicio y de publicar sus resultados; 4) la regulación de los medicamentos huérfanos; 5) la globalización de la IC, y por último, 6) la colaboración público-privada en la IC.

## 2. LAS NORMAS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

En la década de 1970 existía una creciente preocupación en los EEUU acerca de la validez de los datos clínicos obtenidos en los ensayos realizados con nuevos medicamentos.<sup>8</sup> Por ello, la

Agencia de Medicamentos y Alimentos de los EEUU (FDA) propuso unas obligaciones que deberían cumplir los promotores y monitores de los ensayos clínicos y los investigadores clínicos, con el fin de asegurar la calidad de los datos obtenidos. En 1981, y ya como regulaciones federales, aparecieron las reglamentaciones sobre el consentimiento informado y los CEI, con el objetivo de proteger los derechos y el bienestar de los participantes en los ensayos. Estos documentos constituyen las denominadas BPC. Las compañías farmacéuticas americanas, al realizar estudios internacionales, exportaron las BPC a Europa. Esto dio lugar a que, en la segunda mitad de la década de los 80, varios países europeos publicasen sus propias BPC. Estas recibieron una gran acogida entre los reguladores —no así entre muchos investigadores— porque se entendió, con razón, que su implantación permitiría realizar los ensayos clínicos con unos estándares éticos y de calidad uniformes, aceptables para las autoridades sanitarias de todos los países.<sup>9</sup>

El acuerdo alcanzado en 1996 por las autoridades reguladoras de la Unión Europea (UE), EEUU y Japón para armonizar los requerimientos que todo medicamento debe cumplir para ser autorizado para su uso en seres humanos, y en concreto, las BPC,<sup>10</sup> significó un cambio radical en la manera en la que se llevaban a cabo los ensayos clínicos hasta entonces. Las BPC sentaron las bases para la realización de los estudios de forma que, a partir de entonces, promotores, investigadores, CEI y autoridades sanitarias sabían cuáles eran sus obligaciones y responsabilidades para

asegurar que todo ensayo se realizase de forma ética y científicamente adecuadas, asegurando en todo momento la calidad de los datos y su correcta comunicación.

Las BPC tienen tres objetivos primordiales. El primero, asegurar el correcto desarrollo clínico de los nuevos medicamentos mediante una regulación uniforme en la realización de los ensayos clínicos desde el diseño hasta la comunicación de los resultados. El segundo, asegurar el respeto de los derechos humanos de los participantes mediante la correcta obtención del consentimiento informado de todos ellos y la revisión y aprobación del estudio por un CEI independiente. Y, por último, prevenir el fraude mediante la instauración de medidas de control de calidad: las autoridades sanitarias inspeccionarían el trabajo realizado por los investigadores y promotores. A este respecto, téngase en cuenta que, entre los investigadores clínicos americanos, la falsificación de datos, las violaciones del protocolo y la falta de obtención del consentimiento informado se presentaban con una frecuencia muy preocupante.<sup>11</sup>

Las BPC quedaron reguladas en la UE tras la entrada en vigor de la directiva de ensayos clínicos<sup>12</sup> en cada uno de los Estados miembros a partir de mayo de 2004 —en España a través de la publicación de la normativa actualmente vigente—.<sup>3</sup> Encaminadas a regular la realización de ensayos clínicos con medicamentos promovidos por las compañías farmacéuticas, las BPC pronto se acabaron exigiendo para todos los ensayos sin que importase quién fuese el promotor. Esto respondía a una idea

compartida por muchos: no se pueden establecer dos estándares de calidad en la realización de ensayos clínicos, uno para la industria farmacéutica y otro para promotores no comerciales, fuesen investigadores individuales, grupos colaborativos, sociedades científicas u organizaciones sin ánimo de lucro. Pronto surgieron voces denunciando que los requerimientos que establecía la directiva de ensayos clínicos<sup>12</sup> afectarían negativamente a la IC que no estuviese promovida por la industria farmacéutica.<sup>13</sup>

Los requerimientos de calidad de la IC eran de tal exigencia que muchos promotores se vieron obligados a contratar parte del trabajo a un tercero: las compañías de investigación por contrato. Inicialmente solían contratarse para realizar alguna tarea en concreto (v.gr., la monitorización de los centros, el análisis estadístico), pero han llegado, en muchas ocasiones, a realizar todas las labores del promotor, no solo de estudios individuales sino de planes completos de desarrollo clínico de nuevos medicamentos. Esto ha ocurrido tanto en países occidentales como en países en vías de desarrollo. Este hecho traduce que la IC en los últimos 20 años ha pasado de ser una actividad dirigida por los centros académicos (hospitales y universidades) de países como, sobre todo, los EEUU y, en menor medida, Reino Unido, a ser una actividad muy sofisticada, orientada a las necesidades de las compañías farmacéuticas, y que sigue las pautas que dictan la propia industria y las agencias de regulación de medicamentos americana (FDA) y europea (EMA). DeMets y Califf<sup>14</sup> se lamentan de la pérdida de liderazgo de

los investigadores académicos en la IC actual, en la que representan un papel secundario. Esto, argumentan, puede dar lugar a que no se realicen muchos estudios necesarios —los que no interesan a las compañías—, lo que podrá tener consecuencias para la salud pública.

### 3. LAS RECOMENDACIONES DEL CIOMS Y LA DECLARACIÓN DE HELSINKI (2000-2008)

Es curioso observar cómo la pandemia del sida influyó de manera singular en todos los aspectos del desarrollo de nuevos medicamentos y, por ende, de la IC. Respecto a los aspectos éticos de la IC, fue a mediados de la década de 1980 cuando las asociaciones de pacientes de sida empezaron a exigir su participación en los ensayos clínicos de medicamentos frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se estaba produciendo un cambio radical en la percepción y el protagonismo de los pacientes en los ensayos. Hasta entonces, la sociedad —a través de los CEI y de las agencias de regulación— debía proteger a los pacientes del posible daño que su participación en ensayos clínicos pudiese comportar. A partir de la segunda mitad de los años 80, eran los pacientes quienes exigían poder participar en estudios de moléculas ensayadas contra el sida de los que podrían beneficiarse. Participar en IC se convertía, por primera vez, en un derecho de los pacientes —concepto que desde entonces se mantiene vigente sobre todo entre enfermos de patologías incurables—. <sup>15</sup> Este hecho, de suma trascendencia, debe considerarse bajo una doble perspectiva: a) el

ensayo es éticamente aceptable si se plantea desde la «equivalencia clínica» (*clinical equipoise*), es decir, que al inicio del ensayo ninguno de los tratamientos en estudio (v.gr., fármaco experimental y comparador) es superior al otro en la relación beneficio/riesgo; y b) los pacientes deben ser conscientes y aceptar que pueden recibir beneficio (o perjuicio) por su participación en el ensayo clínico.

Por otra parte, hay que destacar que la pandemia del sida coadyuvó a la precipitación de dos hechos de suma relevancia en el desarrollo ético de la IC actual: la publicación de las recomendaciones del CIOMS, de las que existía el precedente de una recomendaciones «propuestas» publicadas en 1982, y la inclusión de dos artículos en la Declaración de Helsinki que llegaron a enfrentar a los poderes públicos —representados por la EMA y la FDA— y a la industria farmacéutica con la Asociación Médica Mundial, muchos investigadores, instituciones y organizaciones no gubernamentales (ONG).

#### 3.1. Las recomendaciones del CIOMS

El auge de la IC en países de renta baja, íntimamente conectado con la aparición del VIH, hacía necesario que alguna institución u organismo se ocupase de difundir y requerir el cumplimiento de los preceptos recogidos en la Declaración de Helsinki en aquellos países en los que no había regulación nacional aplicable. Esta labor la cumplió el CIOMS —ONG ligada a la OMS— con la publicación en 1993 de las «Recomendaciones éticas internacionales

para la investigación biomédica en seres humanos», que fueron actualizadas en 2002.<sup>16</sup> Estas recomendaciones están dirigidas especialmente a países con pocos recursos económicos, con el propósito de ayudar en el establecimiento de las políticas nacionales sobre la ética de la investigación biomédica, aplicando los estándares éticos teniendo en cuenta las circunstancias locales. Desde su publicación han ganado en prestigio y su observancia se ha convertido en una obligación para cualquier promotor o investigador que quiera realizar un ensayo clínico en los países en vías de desarrollo. Hay que destacar que estas recomendaciones sancionan aspectos de suma importancia en la realización éticamente correcta de ensayos clínicos en países de renta baja, tales como los incluidos en la tabla 1. La aparición de estas recomendaciones ha facilitado enormemente la realización ética de ensayos en países de renta baja, no solo de enfermedades que les son propias, sino en patologías presentes también en los países occidentales, como se verá más adelante.

### 3.2. Declaración de Helsinki (2000-2008)

La Asociación Médica Mundial publicó la primera versión de la Declaración de Helsinki en 1964, y desde entonces ha emitido seis enmiendas al texto completo y dos parciales a sendos artículos. Con el transcurso del tiempo, la Declaración de Helsinki ha ido ganando en influencia de forma que, en la actualidad, todo investigador que quiera realizar un ensayo clínico en cualquier país del mundo debe cumplir con los preceptos éticos contenidos en ella. En algunos países, como en España, también por imperativo legal.<sup>3</sup>

En la versión del año 2000 se incluyeron dos artículos que fueron muy controvertidos: uno referente al uso de placebo, y otro relativo a la provisión del tratamiento a los participantes del estudio una vez este hubiese concluido. Ambos provenían de la polémica surgida por la realización en países de renta baja de ensayos clínicos en mujeres embarazadas y portadoras del VIH —en los que se estudió la eficacia del trata-

*Tabla 1. Recomendaciones CIOMS.<sup>16</sup> Algunos aspectos particulares de la realización de ensayos clínicos en países en vías de desarrollo*

1. Ensayo clínico promovido por una institución a realizar en un tercer país.
  - 1.1. Aprobación por, al menos, dos Comités independientes,\* uno del país en donde se llevará a cabo el ensayo y otro del país al que pertenece el promotor. Este debe asegurarse de que los estándares éticos aplicables al ensayo clínico son tan exigentes como los que se aplican en el país al que pertenece el promotor (recomendación n.º 3).
  - 1.2. En los países que carecen de la capacidad para asegurar la calidad científica y ética de la investigación clínica, los promotores de otros países tienen la obligación ética de que la investigación propuesta contribuya a establecer y mejorar



los comités independientes\* locales, la capacidad investigadora, a desarrollar tecnologías adecuadas para el cuidado de la salud y de la investigación biomédica, al entrenamiento del personal y a la educación de la comunidad de donde procederán los participantes del estudio (recomendación n.º 20).

- 1.3. Los promotores están éticamente obligados a asegurar (recomendación n.º 21):
  - la disponibilidad de los servicios sanitarios esenciales para realizar el ensayo de forma segura.
  - el tratamiento de los participantes que sufran daño por su participación en el ensayo clínico.
  - los servicios que, como beneficio para la comunidad, sean parte del compromiso adquirido por el promotor antes de iniciar el ensayo. Esta es la forma de cumplir la recomendación de que el promotor debe poner a disposición de la comunidad el producto (o intervención) desarrollado (recomendación n.º 10, véase punto 3 más abajo).
2. Consentimiento informado. En algunas culturas, el investigador solo podrá acercarse a los participantes potenciales después de haber obtenido el permiso del líder de la comunidad, un consejo de ancianos u otra autoridad. Estas costumbres deben respetarse. Sin embargo, bajo ningún concepto, el permiso del líder de la comunidad debe sustituir la obtención del consentimiento informado individual de cada persona. El promotor debe desarrollar herramientas y mecanismos que permitan informar de forma adecuada a los participantes potenciales. Hay que tener especial cuidado con conceptos tales como aleatorización y placebo (recomendación n.º 4).
3. La investigación debe responder a una necesidad de la comunidad donde se pretende realizar el ensayo clínico. Cualquier producto (o intervención) que se desarrolle debe ser puesto a disposición, de forma razonable, de la comunidad donde se realizó el estudio. Tan importante es esto como lo contrario, esto es, que si se piensa que un producto (o intervención), una vez comercializado, no va a estar disponible para una determinada comunidad, no es ético realizar ensayos para su desarrollo clínico en esa comunidad (recomendación n.º 10).
4. No se debe excluir de los estudios clínicos a las mujeres en edad fértil. La posibilidad de quedar embarazada no debe ser, por sí misma, un criterio de exclusión. Si su participación puede poner en riesgo al feto o a la mujer, se debe tener una conversación con la mujer para que esta tome una decisión racional; en todo caso, el promotor debe poner a disposición de la mujer métodos anticonceptivos y tests de embarazo antes de que se inicie el ensayo (recomendación n.º 16).
5. Solo se deben realizar ensayos clínicos en mujeres embarazadas cuando la investigación se relacione con las necesidades sanitarias de la mujer embarazada o el feto, y cuando haya datos fiables de pruebas de experimentación animal (teratogenicidad y mutagenicidad) (recomendación n.º 17).

\* Se ha respetado el nombre que reciben estos comités por el CIOMS. En este capítulo (y en todo el libro) se han denominado «Comités de Ética de la Investigación».

miento de corta duración con zidovudina frente a placebo, durante parte del embarazo y tras el nacimiento del niño, para prevenir la transmisión perinatal VIH—, cuando ya se había demostrado la eficacia de la medicación en un estudio previo.<sup>17</sup> Los ensayos clínicos denunciados fueron promovidos por los Institutos Nacionales de la Salud de los EEUU, y fue en este país donde surgieron las críticas más duras. Estas se fundamentaban en que no era ético administrar placebo, y así poner a cientos de niños en riesgo de contraer la infección por VIH, cuando la zidovudina se había mostrado eficaz en prevenir la transmisión perinatal.<sup>18,19</sup> Surgió un rechazo a lo que se dio el nombre de «doble estándar»: no es aceptable que exista un estándar ético en los países occidentales que impide el uso de placebo en ciertos ensayos, y otro diferente en los países en vías de desarrollo que sí lo permite. La polémica traspasó los límites de las revistas médicas y alcanzó a la EMA y a la FDA, que rechazaron aceptar la versión de la Declaración del año 2000, ya que en esta se prohibía de facto el uso de placebo en ensayos clínicos en patologías con intervenciones probadas. Así, para la EMA, la razón fundamental para su rechazo de la versión del año 2000 era que «impediría obtener pruebas científicas fiables para la evaluación de nuevos productos medicinales, e iba en contra de los intereses de la salud pública...».<sup>20</sup> De hecho, y como prueba palpable del rechazo, el Parlamento Europeo ignoró la versión del año 2000 y mencionó en el prólogo de la directiva de ensayos clínicos del año 2001<sup>12</sup> la versión del año 1996. Respecto al

artículo relativo a la provisión del tratamiento a los participantes del ensayo una vez este hubiese concluido, baste mencionar aquí que la Declaración exigía proveer a aquellos del mejor método preventivo, diagnóstico y terapéutico «identificado en el estudio», algo que era, en muchas ocasiones imposible de cumplir en países sin cobertura sanitaria pública, o que constituía un error desde las perspectivas científica y reguladora (véase capítulo 18).

Estos dos artículos dieron lugar a sendas «notas aclaratorias» en los años 2002 y 2004 por parte de la Asociación Médica Mundial. En la versión del año 2008, los textos acordados y hoy vigentes permiten, por un lado, el uso de placebo en ciertas circunstancias, y por otro, amplían el tipo de beneficio al que los participantes tienen derecho tras acabar el ensayo —en el mismo sentido que las recomendaciones del CIOMS antes comentadas (tabla 1)—. Los argumentos de índole metodológica de las agencias de regulación (EMA y FDA) en el caso del placebo, y los argumentos de tipo logístico de los promotores (la industria farmacéutica, pero no solo ella) en el caso del acceso al tratamiento una vez concluido el ensayo clínico, se impusieron a los criterios de la propia Asociación Médica Mundial, y de muchas instituciones y ONG. La incorporación en la versión del año 2008 de aspectos novedosos como, por ejemplo, la obligatoriedad de registrar los ensayos clínicos, y el derecho de los participantes a conocer los resultados del estudio en el que participaron, han convertido a la Declaración de Helsinki en un texto muy completo sobre las obligacio-

nes que un investigador debe observar cuando lleva a cabo un estudio clínico —o cualquier otro tipo de investigación biomédica—. La versión de 2008 de la Declaración está en estos momentos en proceso de revisión.

#### 4. EL REGISTRO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS Y LA PUBLICACIÓN DE SUS RESULTADOS

En 1980 Hemminki<sup>21</sup> informó de que no se habían publicado los resultados de muchos de los ensayos clínicos controlados que constituían los *dossiers* de registro de psicotrópicos presentados por las compañías farmacéuticas ante las autoridades reguladoras de Suecia y Finlandia. En ese mismo año se hacía público que solo la mitad de los trabajos presentados en los congresos se acababan publicando en revistas médicas.<sup>22</sup> En 1986, Simes,<sup>23</sup> realizando un meta-análisis del tratamiento del cáncer de ovario con agentes alquilantes, observó resultados dispares dependiendo de si en el análisis incluía los resultados de los ensayos que estaban registrados en un registro de ensayos clínicos de oncología o si, por el contrario, utilizaba aquellos cuyos resultados estaban publicados. Estos estudios demostraban que existía un sesgo de publicación. En los años posteriores el panorama se fue completando con otros análisis. La industria farmacéutica fue rápidamente acusada de publicar de forma selectiva: procuraba no publicar los resultados negativos de sus ensayos.<sup>24</sup> También se evidenció que había un sesgo de publicación en ensayos clínicos promovidos por fondos públicos.<sup>25</sup> La evi-

dencia acerca de la existencia de sesgo también provino de estudios llevados a cabo por los CEI que los habían aprobado.<sup>26</sup> Una revisión que incluyó cerca de 30.000 resúmenes presentados en congresos estimó que, transcurridos nueve años, la tasa de publicación en revistas científicas de los resultados completos de los ensayos clínicos controlados fue del 63%.<sup>27</sup> Dwan *et al.*<sup>28</sup> establecieron claramente que existe un sesgo de publicación en la literatura médica: los estudios con resultados positivos tienen más probabilidades de ser publicados, así como también las variables que obtienen resultados estadísticamente significativos. Este panorama condujo a Chan a afirmar que «las pruebas empíricas acumuladas han mostrado que la comunicación selectiva de los resultados es un problema sistémico que afecta a todo tipo de ensayos clínicos, incluso a los que no tienen conexiones comerciales». Es más, los datos actuales indican que el sesgo de publicación tiene su origen, sobre todo, en los propios investigadores quienes, por diversas razones, deciden no enviar a publicar los resultados de sus estudios.<sup>30</sup>

##### 4.1. La industria farmacéutica y el registro de los ensayos clínicos

En 2004, cuatro años antes de que Chan manifestase la opinión tan contundente y desalentadora antes mencionada, acontecieron varios hechos relevantes. Uno fue que el fiscal general de Nueva York, Eliot Spitzer, demandó a GSK por no haber hecho públicos los resultados de los ensayos clínicos que mostraban los efectos de ideación suicida del an-

tidepresivo paroxetina en niños con depresión mayor. En ese mismo año, una revisión sistemática demostraba que si se utilizaban los resultados publicados y no publicados, ningún antidepresivo —excepto fluoxetina— mostraba una relación beneficio/riesgo favorable en población infantil y adolescente.<sup>31</sup> La respuesta de GSK no se hizo esperar, anunció en 2004 la creación de un registro público en Internet en el que colgaría los resultados de los ensayos que había promovido, pero limitado a los referidos a medicamentos comercializados.<sup>32</sup> Con esto se pretendía que los médicos prescriptores pudieran tener acceso a los resultados de todos los estudios de los medicamentos que estaban comercialmente disponibles. Otras compañías farmacéuticas siguieron los pasos de GSK. Si bien este paso debe considerarse importante, solo tuvo un efecto parcial sobre la publicación selectiva. Hacer públicos los resultados de los ensayos clínicos a través de un registro de una firma farmacéutica —aunque utilizase el formato (E3) recomendado por la ICH—,<sup>33</sup> hurtaba al lector la crítica realizada a través de la revisión por expertos que acontece en el proceso de publicación de un artículo por una revista científica. La publicación exige poner en contexto los resultados del ensayo con los conocimientos existentes hasta ese momento, algo que no ocurre con la mera exposición de los resultados en el registro. Además, con la decisión tomada por las firmas farmacéuticas, quedaban fuera del acceso público todos los ensayos clínicos en los que se evaluaron medicamentos que, por la razón que fuese, no se acababan comer-

cializando. No hay duda de la importancia que tiene hacer públicos los datos —no solo de eficacia, sino también de seguridad— de cualquier molécula para su revisión posterior por investigadores que pudieran estar estudiando el mismo medicamento en patologías diferentes o con medicamentos con estructuras químicas similares. Quedaba claro que el control de la publicación selectiva solo se lograría si todos los ensayos clínicos se registraran antes de su inicio de forma que, transcurrido cierto tiempo, se pudiese saber qué resultados de qué ensayos clínicos habían sido publicados y cuáles no. Y este requerimiento fue solicitado por uno de los protagonistas clave de la IC: las revistas médicas.

#### *4.2. Las revistas médicas y el registro de los ensayos clínicos*

La carrera profesional de cualquier investigador está relacionada con el número y calidad de los artículos que publica. En qué revistas se publican estos artículos cobra una importancia capital, ya que a mayor prestigio de las revistas, mayor prestigio del investigador y, por ello, más posibilidades de reconocimiento académico y social. En 2004, el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (ICMJE), constituido por un pequeño grupo de las principales revistas de medicina, emitió un comunicado que revolucionó la IC: a partir de 2005 las revistas pertenecientes al ICMJE solo aceptarían **para revisar los manuscritos** de los resultados de los ensayos clínicos siempre y cuando estos hubiesen sido incluidos en un registro público y de acceso gratuito, antes o en el momento

de haber incluido el primer participante.<sup>34</sup> Todos los ensayos deben cumplir esta exigencia sin que importe la intervención en estudio, excepto los ensayos de fase I.<sup>34</sup> Esta decisión estaba encaminada a combatir la publicación selectiva que ejerce una influencia perversa en la práctica clínica. Habitualmente, los médicos modifican sus prácticas terapéuticas siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica. Estas se fundamentan en opiniones de expertos, revisiones sistemáticas y meta-análisis, para las que se tienen en cuenta, sobre todo, los resultados de los ensayos publicados. Si existe publicación selectiva —es decir, se dejan de publicar los ensayos clínicos con resultados negativos—, las conclusiones de las revisiones sistemáticas estarán necesariamente sesgadas, en general, a favor de la intervención objeto de la evaluación. Este hecho puede tener una trascendencia significativa en el tratamiento prescrito por los médicos a sus pacientes.

#### *4.3. Nacimiento y desarrollo de los registros generalistas de ensayos clínicos*

La historia de los registros de ensayos clínicos generalistas —es decir, que aceptan todo tipo de ensayos sin restricción alguna— se inicia en 1997 cuando una ley obligó a la creación de un registro para los ensayos clínicos de los EEUU.<sup>35</sup> Así, en el año 2000 nació el registro de los Institutos Nacionales de la Salud/FDA, el ClinicalTrials.gov,<sup>36</sup> en un principio dedicado al registro de ensayos con medicamentos en patologías graves o que pusieran en peligro la

vida de los pacientes. En paralelo, a finales del siglo pasado, y bajo el patrocinio de una editorial privada británica, se creó el registro ISRCTN (International Standard Randomized Controlled Trial Number) con el objetivo de «incrementar la disponibilidad y promover el intercambio de información sobre ensayos clínicos con asignación aleatoria en marcha a nivel mundial».<sup>37</sup>

El registro de ensayos clínicos fue un tema que alcanzó tal importancia durante los primeros años de este siglo, que fue identificado como prioritario para la OMS. De esta forma, nació un proyecto auspiciado por esta organización que perseguía, entre otras cosas, acordar la cantidad mínima de datos del ensayo que es necesario proporcionar al público. Y así, un equipo multidisciplinar integrado por representantes de, entre otros, investigadores, gobiernos, ICMJE e industria farmacéutica, alcanzó un acuerdo acerca de la información mínima que todo ensayo registrado debería hacer pública y que se resume en 20 puntos<sup>38</sup> (tabla 2). La OMS coincide con la postura del ICJME pero entiende, por el contrario, que los ensayos de fase I también deben registrarse. El registro de los ensayos clínicos antes de su inicio presenta muchos aspectos positivos como, por ejemplo: permitir que la comunidad científica conozca cuáles son las áreas deficientes en la investigación médica en cualquier patología, evitar la duplicidad de ensayos, facilitar la colaboración entre investigadores interesados en un mismo problema de salud y el reclutamiento de los ensayos, y dar a conocer los problemas potenciales que se puedan presentar en los ensayos en marcha.<sup>38</sup>

*Tabla 2. Serie de datos del registro de ensayos de la Organización Mundial de la Salud.<sup>38</sup> Datos imprescindibles para que un ensayo clínico quede correctamente registrado en cualquier registro.*

1. Registro primario y número de identificación del ensayo.
2. Fecha de inscripción en el registro primario.
3. Números de identificación secundarios.
4. Fuentes de apoyo dinerario o en material.
5. Promotor principal.
6. Promotores secundarios.
7. Contacto para preguntas públicas.
8. Contacto para preguntas científicas.
9. Título público.
10. Título científico.
11. Países donde se realiza el reclutamiento.
12. Enfermedades o problemas de salud objeto del estudio.
13. Intervenciones.
14. Criterios de inclusión y exclusión clave.
15. Tipo de estudio.
16. Fecha de inclusión del primer caso.
17. Tamaño previsto de la muestra.
18. Estado del reclutamiento.
19. Variable(s) primaria(s).
20. Variables secundarias clave.

A lo largo del siglo XXI, países como Alemania, Australia y Nueva Zelanda, Francia, Holanda, Italia y Japón, crearon sus propios registros para incluir los estudios en los que participasen centros de sus propios países. La AEMPS, para dar cumplimiento a lo establecido en la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios,<sup>39</sup> ha puesto en marcha el Registro Español de Estudios Clínicos en 2013. La OMS, por su parte, ha auspiciado y colaborado en la creación de registros en Brasil, China,

Corea, Cuba, India, Irán, Sri Lanka y el Pan Africano.<sup>38</sup> La Unión Europea también dispone de su registro público (EU Clinical Trials Register), donde recoge la información de los ensayos clínicos con medicamentos que se realizan en al menos un Estado miembro.<sup>40</sup> El registro más popular entre promotores e investigadores de todo el mundo es el americano, ClinicalTrials.gov,<sup>36</sup> que en junio de 2013 contaba con 120.000 ensayos clínicos registrados, ya fueran de medicamentos o de otro tipo de intervención (v.gr., radioterapia, conducta, cirugía,

dieta). A mucha distancia se sitúan el de la UE, que contaba con 19.600 ensayos clínicos de medicamentos registrados,<sup>40</sup> y el inglés, el ISRCTN, con 10.800 ensayos clínicos registrados de todo tipo.<sup>37</sup>

A que los promotores e investigadores registren y hagan públicos sus ensayos no solo han contribuido las posturas del ICMJE y la OMS, sino también las decisiones tomadas por la FDA y la EMA. Así, en los EEUU, desde 2007 la FDA obliga a los promotores a registrar sus ensayos en ClinicalTrials.gov.<sup>41</sup> Parte de la información de la base de datos de ensayos clínicos de la EMA, EudraCT —que contiene toda la información de los ensayos con medicamentos en los que participa al menos un país de la UE, pero que solo es accesible a

la EMA y a las autoridades sanitarias de los Estados miembros—, comienza a hacerse pública a través del EU Clinical Trials Register a partir de 2011, pero incluyendo ensayos registrados en EudraCT desde 2004.<sup>40</sup>

#### 4.4. La publicación de los resultados de los ensayos clínicos

El promotor tiene la obligación ética de publicar o hacer públicos los resultados del ensayo clínico desde la publicación de la versión del año 2000 de la Declaración de Helsinki (tabla 3). Más recientemente, este requerimiento ha sido incorporado a las regulaciones americana<sup>41</sup> y de la UE.<sup>43,44</sup> A pesar de ello, hace poco un estudio señalaba que el 78%

*Tabla 3. Evolución histórica de la obligatoriedad de registrar los ensayos clínicos y hacer públicos sus resultados*

Año	Registrar el ensayo clínico	Publicar y/o hacer públicos los resultados
2000		Declaración de Helsinki
2004	Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (ICMJE) <sup>34</sup>	España. Real Decreto 223/2004 <sup>3</sup>
2006	OMS. Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos (IC-TRP) <sup>38</sup>	
2007	EEUU. Agencia de Medicamentos y Alimentos (FDA) <sup>41</sup>	EEUU. Agencia de Medicamentos y Alimentos (FDA) <sup>41</sup>
2008	Unión Europea. Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <sup>42</sup> Declaración de Helsinki <sup>7</sup>	Unión Europea. Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <sup>42</sup>
2009	Unión Europea. Ensayos clínicos en pediatría. Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <sup>43</sup>	Unión Europea. Ensayos clínicos en pediatría. Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <sup>43</sup>



de los ensayos obligados a publicar sus resultados, no lo habían hecho según exige la regulación americana.<sup>45</sup> Hay que mencionar que los ensayos clínicos promovidos por la industria cumplieron con este requerimiento en mayor medida que los que fueron promovidos por los Institutos Nacionales de la Salud de los EEUU (40% frente al 8%).<sup>45</sup>

El hecho de que esta obligación esté contemplada en la Declaración de Helsinki extiende su cumplimiento más allá de los ensayos clínicos que estu-

dian intervenciones sujetas a regulación (fármacos, productos biológicos y productos sanitarios), afectando a todos los ensayos sin que importe el tipo de intervención en estudio. Esto es relevante por cuanto el número de estudios que se realizan para evaluar intervenciones no reguladas (v.gr., radioterapia, dieta, conducta) es significativo (tabla 4).<sup>46</sup> La Declaración de Helsinki vigente obliga a los investigadores a publicar, o hacer públicos, tanto los resultados de los estudios positivos, como de los negativos

*Tabla 4. Características de los ensayos clínicos registrados en ClinicalTrials.gov entre 2000 y 2010 (n=79.413)<sup>46</sup>*

Característica		%
Tipo de intervención (a)	Medicamento	66
	Procedimiento	12
	Producto biológico	8
	Conducta	8
	Producto sanitario	8
	Radioterapia	3
	Dieta	3
	Genética	1
	Otros	8
Región	Norteamérica	63
	Europa	28
	Asia (b)	18
	América central y del sur	5
	África	3
	Sin datos	9
Reclutamiento esperado (número de participantes)	1-100	62
	101-1000	34
	>1000	4
Promotor principal	Industria	36
	Gobierno de EEUU	9
	Otros	55

a) Suma más de 100% pues en muchos ensayos se estudian diversos tipos de intervenciones.

b) En esta tabla, Asia=Asia/Pacífico + Oriente Medio.



o no concluyentes.<sup>7</sup> Como curiosidad, fue la regulación española la primera en exigir la publicación de los resultados de los ensayos clínicos —fueran positivos o negativos—.<sup>3</sup>

Llegados a este punto, hay que mencionar que los autores que informan de resultados de ensayos clínicos con asignación aleatoria deberán cumplir, por exigencia de los directores de las revistas médicas más prestigiosas, con los requisitos de la declaración CONSORT<sup>6</sup> si quieren que las revistas evalúen sus manuscritos. Esta declaración, publicada por primera vez en 1996, pretendía atajar un problema que se había hecho patente desde hacía tiempo: con frecuencia la información facilitada en los artículos sobre el diseño, ejecución, análisis y resultados era insuficiente e, incluso, inexacta.<sup>47,48</sup> La declaración CONSORT, actualizada en 2001 y en 2010,<sup>6</sup> consiste en una lista de 32 elementos de información que todo ensayo clínico con asignación aleatoria debe incluir en el manuscrito. Estos van desde cómo estructurar el resumen a, por ejemplo, la descripción del diseño, los criterios de selección de los participantes, el método de aleatorización y, en fin, los métodos estadísticos de análisis, sin olvidar informar del número y nombre del registro del estudio.<sup>6</sup> Según una revisión sistemática reciente, cumplir con los requisitos de la declaración CONSORT puede mejorar la información publicada, aunque sigue siendo manifiestamente mejorable, lo que denota cierta permisividad por parte de las revistas que publican resultados de ensayos clínicos.<sup>49</sup>

El hecho de tener que registrar ciertos datos, al menos, los 20 elementos de in-

formación necesarios para que un ensayo quede correctamente registrado (tabla 2), ha permitido —además de combatir la publicación selectiva— poner en evidencia que bastantes investigadores tienen comportamientos poco éticos al publicar los resultados, algo de lo que se tratará en el capítulo 20.2 de este libro.

## 5. LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

La investigación y desarrollo (I+D) de nuevos medicamentos es una historia exitosa que se pone de manifiesto con la gran cantidad de medicamentos y vacunas de los que dispone el clínico en la actualidad. La erradicación de la viruela en 1980,<sup>50</sup> y la aprobación en la UE del primer producto de terapia génica en 2012,<sup>51</sup> son dos acontecimientos de trascendencias opuestas: uno con beneficio para todos los seres humanos, otro para algunos de los pocos (1-2 casos/millón) que padecen deficiencia familiar de la lipoproteína lipasa. El éxito se fundamenta en que los medicamentos son uno de los negocios más rentables de la sociedad occidental: para la población (y sus Gobiernos), la salud es el bien más preciado y está dispuesta a pagar por recobrarla. Las industrias farmacéutica y biotecnológica invierten enormes cantidades de dinero en la I+D de nuevos medicamentos pero, en contrapartida, obtienen importantes beneficios cuando los comercializan. Como desde los años 60 esta industria orientó su negocio (y por ello su I+D) hacia las enfermedades más prevalentes de Occidente, decidió no invertir en las enfermedades raras, poco prevalentes en Europa y Norteamérica.

Los dos mayores problemas de los pacientes que padecen enfermedades raras son la demora diagnóstica —que puede alcanzar muchos años— y la ausencia de tratamientos efectivos. Para favorecer la I+D de tratamientos para las enfermedades raras, los llamados medicamentos «huérfanos», primero en EEUU (1983) y luego en la UE (2000), se establecieron sendas normativas que incluían una serie de ventajas reguladoras, fiscales y de exclusividad comercial, que motivasen a la industria a invertir en la I+D de aquellos.<sup>52</sup> En la UE se consideran enfermedades raras a las debilitantes o que pongan en peligro la vida del enfermo y que tengan una prevalencia menor de 5 casos cada 10.000 habitantes. En la UE afectan al 6-8% de la población, es decir, hay entre 27 y 36 millones de enfermos. Se calcula que hay entre 5.000 y 8.000 enfermedades raras, el 80% de las cuales son de origen genético. En los EEUU, y tras 25 años de legislación sobre medicamentos huérfanos, se han aprobado 326 medicamentos para 200 enfermedades.<sup>53</sup> Este panorama se ve ensombrecido por un hecho imprevisto: algunos (pocos) medicamentos huérfanos están produciendo muchos beneficios para las compañías que los comercializan.<sup>54</sup> No parece moralmente correcto que una compañía, que se aprovechó de las ventajas que las legislaciones ofrecían para desarrollar un medicamento huérfano, lo venda a precios tan altos que acabe convirtiéndose en un negocio de enormes proporciones. Aunque parece razonable que las legislaciones americana y europea de medicamentos huérfanos deben enmendarse para evitar estos casos, no

hay duda de que aquellas y la irrupción de la biotecnología han dinamizado la I+D de nuevos medicamentos de forma muy significativa. Sin embargo, cuando se estudian los ensayos en fases tempranas de desarrollo clínico de las 20 enfermedades que más alta mortalidad producen (y producirán) en el mundo, se observa que la mayor parte de la IC se realiza, tanto por parte de promotores públicos como privados, en patologías de interés para Occidente: cáncer, diabetes y sida/VIH.<sup>55</sup>

## 6. LA GLOBALIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

### 6.1. *El desarrollo de nuevos medicamentos*

La I+D de nuevos medicamentos es una actividad de alto riesgo: de cada 100 moléculas de las que se inicia el proceso de I+D solo cuatro se comercializan.<sup>56</sup> Algunas características del desarrollo de nuevos productos se muestran en la tabla 5. La realidad nos muestra que el número de nuevos medicamentos aprobados anualmente está en una meseta por debajo del 50% de lo que ocurrió en los años 90. Así, en EEUU, desde un máximo de 56 aprobaciones de nuevas entidades que se produjo en 1996, el número fue disminuyendo hasta situarse en torno a 18-25 aprobaciones/año en el quinquenio 2005-2010, para repuntar y alcanzar los 30 y 39 en 2011 y 2012, respectivamente.<sup>59</sup> Es de destacar que, entre 2007 y 2012, el 33% y el 37% de los nuevos medicamentos autorizados anualmente son medicamentos huérfanos.<sup>59</sup> La «recuperación»

*Tabla 5. Algunas características generales del desarrollo clínico de nuevos medicamentos. Datos de los EEUU*

Coste de realización (a) (m\$ EEUU)	592	
Coste de los ensayos clínicos (b):		
Fase I	128	Paul <i>et al.</i> , 2010 <sup>56</sup>
Fase II	185	
Fase III	235	
Coste capitalizado (a) (m\$ EEUU)	954	
Coste de los ensayos clínicos (b):		
Fase I	273	Paul <i>et al.</i> , 2010 <sup>56</sup>
Fase II	319	
Fase III	314	
Tiempo mediano de la fase de desarrollo clínico según clase terapéutica: 2005-09 (años/intervalo)		
Inmunología	7,0 / 1,9-9,8	Kaitin y DiMasi, 2011 <sup>57</sup>
Sistema Nervioso Central	6,4 / 1,7-26,7	
Cáncer	6,2 / 0,3-16,0	
Anestesia/Analgesia	6,1 / 1,1-9,0	
Cardiovascular	5,8 / 3,2-15,5	
Infecciones	5,4 / 1,8-9,2	
Endocrinología	5,4 / 2,6-15,6	
Gastrointestinal	5,3 / 2,2-10,7	
Infección por VIH/sida	3,6 / 2,8-8,1	
Tiempo mediano de la fase de desarrollo clínico: 2005-09 (años)		
Medicamentos huérfanos	4,9	Kaitin y DiMasi, 2011 <sup>57</sup>
Medicamentos no huérfanos	6,0	
Probabilidad de llegar al mercado según entra en cada fase de ensayos clínicos: 2006-8		
Fase I	5%	Arrowsmith, 2012 <sup>58</sup>
Fase II	11%	
Fase III	66%	

a) Por producto que se comercializa.

b) Fase I: farmacología clínica.

Fase II: estudios exploratorios de eficacia.

Fase III: estudios confirmatorios de eficacia.

m\$: millones de dólares EEUU.

en el número de nuevos medicamentos autorizados en los años 2011 y 2012 no afecta a la idea, muy arraigada entre las instituciones involucradas en la I+D, de que el modelo está prácticamente agotado. En este sentido se ha planteado un nuevo modelo, que cambia de forma paradigmática la futura I+D de nuevos medicamentos, fundamentado en la colaboración transparente y coordinada de todos los interesados —incluyendo las organizaciones de pacientes—,<sup>60</sup> y cuya influencia, de tener éxito, no se podrá observar hasta dentro de bastantes años.

Probablemente el ensayo clínico más grande jamás realizado ha sido el de la vacuna inactivada de la polio frente a placebo llevado a cabo en 1954 en los EEUU —con limitada participación de Canadá y Finlandia—. En este estudio participaron más de 1,6 millones de niños. Produjo una viva polémica desde las perspectivas ética, metodológica y científica, pero mostró una eficacia del 80-90% en la prevención de la polio parálitica.<sup>61</sup> Este tipo de ensayo no se volvió a realizar, aunque en una escala significativamente menor, hasta muchos años después. El espaldarazo metodológico lo proporcionaron Yusuf *et al.*<sup>62</sup> al publicar los fundamentos teóricos de los que acabaron por denominarse «megaensayos». Estos son ensayos clínicos sencillos, con una variable principal dura (v.gr., *exitus*), que evalúan intervenciones simples y con un elevado número de participantes de fácil reclutamiento. En la década de los 80 se iniciaron dos series de ensayos clínicos en la supervivencia del infarto de miocardio que han sido el paradigma de los megaensayos: los GISSI (publicados entre

1986 y 1999) y los ISIS (entre 1986 y 1995). Todos ellos incluyeron miles de pacientes. En el ISIS-4, 1.086 centros de 31 países incluyeron 58.050 casos.<sup>63</sup> Si bien los ISIS pueden servir de ejemplo de la globalización de la IC, pues en ellos participaron muchos países, tienen ciertas características derivadas de su propia idiosincrasia como megaensayos que los alejan de lo que verdaderamente se debe entender como la IC *ortodoxa*, mucho más compleja, con variables de evaluación menos duras, de reclutamiento más difícil, y en la que se recogen muchos más datos y a lo largo de más tiempo de seguimiento.

En general, los ensayos que han marcado la pauta metodológica a lo largo de las últimas dos décadas han sido los que se han realizado para la obtención de los datos que permitiesen la eventual aprobación de la comercialización del medicamento en estudio por la EMA y la FDA. Son estudios en los que se registran muchos datos de todo tipo (v.gr., clínicos, de laboratorio, de imagen), en enfermedades complejas, muchas de curso crónico. La realización de estos ensayos clínicos se ha complicado sobremanera desde la entrada en vigor de las ICH, sobre todo para satisfacer las exigencias crecientes de las agencias de regulación de medicamentos (EMA y FDA). La historia es simple: los promotores acuerdan con las agencias los ensayos que demostrarán la eficacia y seguridad adecuadas del nuevo medicamento, e intentan llevarlos a cabo de forma que tengan muchas posibilidades de ser aceptados cuando se presenten sus datos a las agencias. Los resultados así lo indican: el 66% de los nuevos medicamentos aprobados por la FDA entre

2008 y 2010 lo hicieron tras la primera evaluación, mientras que un 26% requirió una sola presentación adicional de datos del *dossier* de registro inicial para obtener la autorización de comercialización.<sup>64</sup> Ahora bien, hay que resaltar que cuando se pretende desarrollar un producto con mucha celeridad, aunque sea biotecnológico, se pueden cometer errores importantes que conducen a las agencias a rechazar el *dossier* de registro.<sup>65</sup>

### 6.2. *La investigación clínica en un mundo globalizado*

La realización de grandes ensayos clínicos para investigar aspectos relevantes del tratamiento de ciertas patologías ha sido clave para, por ejemplo, descubrir hace más de 20 años que los antiarrítmicos en pacientes que habían sobrevivido a un infarto de miocardio, en contra de lo que se pensaba, producen un exceso de mortalidad por arritmia frente a placebo (CAST I y CAST II, 1.727 y 1.155 casos, 2 países).<sup>66,67</sup> En las últimas dos décadas, las exigencias de la EMA y de la FDA por un lado, y el hecho de que los tratamientos disponibles en algunas patologías tengan unas tasas de respuesta muy elevadas por otro, hacen que los tratamientos que pretendan obtener mejoras clínicamente significativas requieran de la realización de estudios enormes en el número de participantes, y más complejos y exigentes que los megaensayos antes comentados. Aunque hay ensayos clínicos de estas características llevados a cabo sin ayuda financiera de la industria, como son los casos de HOPE en pacientes de alto riesgo cardiovascular (9.451 pacientes,

16 países),<sup>68</sup> y ALLHAT en pacientes hipertensos de alto riesgo (42.418 pacientes, 2 países),<sup>69</sup> suele ser la industria quien se ha embarcado con frecuencia creciente en ensayos muy complejos y en multitud de países. Como botón de muestra baste mencionar UPLIFT en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (5.993 pacientes, 37 países)<sup>70</sup> y RELY en fibrilación auricular (18.113 pacientes, 44 países).<sup>71</sup> La pregunta que surge es qué circunstancias se han dado para que la industria haya decidido realizar estos estudios en los cinco continentes. Hay tres factores que hay que resaltar.

Hace tres décadas la economía mundial empezó a globalizarse. Todo empezó cuando ciertas compañías multinacionales desmontaron sus fábricas primero en Norteamérica y luego en países de Europa occidental para instalarlas en países de Latinoamérica y de Europa oriental. En nuestro continente, la caída del Muro de Berlín precipitó estos hechos de forma notable. Después, Internet llegó para borrar las barreras de la comunicación casi de un plumazo. Hoy en día, muchas compañías con sede en un país occidental producen sus productos en países asiáticos o de América Latina. La razón fundamental es que allí el factor que más influye en el coste de producción, el coste de la mano de obra, es mucho más barato que en cualquier país occidental. Lo mismo, aunque con matices significativos, ha ocurrido en la IC. Los países de Europa oriental y América Latina primero y, más tarde, los países en vías de desarrollo de África y Asia se incorporaron a la IC porque el coste por participante incluido en un

ensayo clínico es muy inferior al de Europa occidental y Norteamérica. Así, se ha mencionado que un participante incluido en India cuesta al promotor del ensayo menos de una décima parte del coste en los EEUU.<sup>72</sup>

Por otra parte, el coste carecería de valor si la calidad de los datos obtenidos no estuviese asegurada. A ningún promotor le interesaría realizar parte de un ensayo clínico en, por ejemplo, Bulgaria, Tailandia o Perú, si la EMA y la FDA no aceptasen los datos obtenidos en estos países como válidos para obtener la aprobación de ese nuevo medicamento. Y aquí aparece la

utilidad de cumplir las BPC y las recomendaciones del CIOMS: todo promotor que cumpla sus requerimientos no tendrá problemas con las agencias de regulación. La prueba más clara de la calidad y validez de los datos obtenidos en países que no pertenecen a Europa occidental y Norteamérica, es que el 39% de los casi 900.000 participantes incluidos en los ensayos clínicos confirmatorios de eficacia (fase III) entregados a la EMA entre 2005 y 2011 para solicitar la autorización de medicamentos y vacunas habían sido reclutados fuera de los países occidentales (tabla 6).<sup>73</sup>

*Tabla 6. Características geográficas del reclutamiento de los ensayos clínicos confirmatorios de eficacia (fase III) entregados a la Agencia Europea de Medicamentos como parte del dossier de registro de medicamentos y productos biológicos entre 2005 y 2011<sup>73</sup>*

	Europa Occidental (a)	Europa Oriental (b)	Canadá + EEUU	Resto del mundo	TOTAL
N.º de ensayos clínicos n / %	3.120 / 38,8	1.533 / 19,1	1.108 / 13,8	2.263 / 28,2	8.024/100
N.º de investigadores (000) / %	19,3 / 27,4	9,3 / 13,2	29,8 / 42,4	11,9 / 16,9	70,3/100
N.º de participantes (000) / %	245,7 / 27,4	136,3 / 15,2	305,8 / 34,1	210,1 / 23,4	897,9/100

a) Alemania, Austria, Bélgica, Dinamarca, España, Finlandia, Francia, Grecia, Holanda, Irlanda, Islandia, Italia, Malta, Noruega, Portugal, Reino Unido, Suecia y Suiza.

b) Bielorrusia, Bosnia, Bulgaria, Chequia, Chipre, Croacia, Eslovaquia, Eslovenia, Estonia, Georgia, Hungría, Letonia, Lituania, Moldavia, Montenegro, Polonia, Rumanía, Rusia, Serbia y Ucrania.

El tercer factor —sin el que los dos anteriores carecerían de relevancia— es el número de participantes potenciales para su inclusión en ensayos clínicos. El hecho de que en muchos países se lleve a cabo poca IC supone que hay muchos candidatos potenciales para participar en ensayos clínicos. Esto se traduce en una tasa de reclutamiento menor en los países occidentales que en el resto. Así lo demuestran los datos de la EMA:<sup>73</sup> mientras Norteamérica y Europa occidental reclutaron 10 y 13 casos por investigador, respectivamente, Europa oriental, Asia, América Latina y África reclutaron 15, 17, 19 y 23, respectivamente. En resumen, si un promotor sabe que hay países en donde se puede hacer IC de forma más rápida y barata que en Occidente y con, al menos, calidad similar, es lógico pensar que lleve a cabo sus ensayos clínicos —total o parcialmente— en donde sea más eficiente.

Pero este cuadro debe matizarse con un aspecto muy relevante. Es evidente que dependiendo de qué intervención es objeto de estudio, el promotor tendrá que tener presente que los resultados que se obtengan podrán verse influenciados por factores tales como, por ejemplo, el sistema sanitario, la dieta, la genética, el cumplimiento terapéutico y las tasas de abandono, factores que pueden variar sustancialmente de unos países a otros.<sup>74</sup> Es por esto por lo que, entre otras cosas, se ha propuesto informar en los registros de ensayos clínicos sobre el reclutamiento de cada centro en los ensayos internacionales.<sup>75</sup> Además, hay que subrayar que la realización de estudios clínicos en muchos países obliga al promotor a ser muy cuidadoso con

dos aspectos relevantes: a) los honorarios de los investigadores —que se suelen establecer por participante incluido en el ensayo—, y b) el cumplimiento de las BPC en todos los estudios. Así, hay que asegurarse que los honorarios de todos los profesionales que intervengan en un ensayo clínico se adecúen al coste de la vida de cada país. De lo contrario se corre el riesgo de pagar cantidades exorbitadas en un país cuando son razonables en otro. Esto puede influir de forma indebida en algunos investigadores que acabarán incluyendo casos en el estudio que no cumplen los criterios de selección. Por otra parte, en la realización de un ensayo clínico no siempre se cumplen las BPC —algo que, pudiendo ocurrir en cualquier país, es más probable que acontezca en aquellos en los que las autoridades sanitarias carecen de mecanismos de control adecuados—.<sup>76</sup>

Por último, hay que mencionar que las grandes compañías farmacéuticas estimaron a finales del siglo XX que con el crecimiento económico aparecería un número importante de países con un potencial comercial enorme. Esto y la magnífica cualificación de sus investigadores y técnicos ha favorecido la instalación de centros de investigación básica y de IC en países como, por ejemplo, China, India y Singapur, no solo para trabajar en enfermedades prevalentes en la región, sino también como centros de referencia para toda la I+D que las compañías llevan a cabo.<sup>77</sup>

Todo esto contribuye a la globalización de la IC actual. La mejor forma de saber cuántos ensayos clínicos se realizan, dónde, en qué tipo de intervenciones y quiénes los



promueven, es utilizar la base de datos del registro americano, ClinicalTrial.gov,<sup>36</sup> pues contiene más ensayos que todos los demás registros generalistas juntos. En la tabla 4 se incluyen algunos datos sobre los ensayos registrados en ClinicalTrials.gov, que demuestran la preponderancia que tienen los medicamentos sobre los otros tipos de intervenciones estudiadas, el predominio de Norteamérica en la IC, y que la mayor parte de los estudios pretenden reclutar un número reducido de casos.

#### 7. LA COLABORACIÓN PÚBLICO-PRIVADA EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

La colaboración entre las compañías farmacéuticas (y más tarde las biotecnológicas), y los centros académicos y de investigación públicos tiene una historia de varias décadas y está muy extendida en países como los EEUU.<sup>78</sup> Esta es una colaboración obligatoria para la industria, que necesita los conocimientos de los centros públicos de investigación y hospitales para poder realizar la I+D de nuevos medicamentos. Los problemas que esa relación crea son múltiples y variados, y los más importantes tienen que ver con los conflictos de intereses.<sup>78,79</sup>

La colaboración público-privada ocurre tanto en investigación básica —donde la inversión pública es mucho mayor que la privada— como en IC —donde la inversión es casi exclusivamente privada—. La inversión total en I+D de medicamentos a nivel mundial de procedencia pública y privada en 2005 ascendió a unos 125.000 millones de euros, el 97% procedente de países de renta alta y el 51% de la industria farmacéutica.<sup>80</sup> Esta

colaboración, exceptuando la dirigida a enfermedades raras, está orientada, casi exclusivamente, a la I+D de productos con interés comercial en países de renta alta. La situación actual, por tanto, muestra que, a pesar de los esfuerzos realizados en los últimos años, gran parte de la población mundial vive en países de renta baja en donde son prevalentes enfermedades a las que se dedica poca o nula inversión en I+D. Ahora bien, parece que en el futuro, bajo los auspicios de la OMS, se puede llegar a un acuerdo entre fundaciones sin ánimo de lucro, administraciones e industria farmacéutica para invertir en la I+D de las enfermedades propias de las comunidades menos favorecidas del planeta.<sup>81</sup> Además, y desde otra perspectiva, en los EEUU recientemente se creó un nuevo instituto dentro de los Institutos Nacionales de la Salud, con el propósito primordial de abordar la I+D de nuevos medicamentos de una manera realmente innovadora, y que ha puesto en marcha un proyecto piloto con 58 moléculas de ocho compañías farmacéuticas.<sup>82</sup>

Se sabe que para la salud pública, y al margen del saneamiento del agua, las vacunas son la intervención más coste efectiva. La I+D en vacunas ha sido también un ejemplo paradigmático de colaboración público-privada prolongada en el tiempo y que ha dado muchos frutos. Así, a mediados de los años 70, en los EEUU se puso en marcha una colaboración entre la Administración, ciertas universidades y compañías dedicadas a la I+D de nuevas vacunas.<sup>83</sup> En este sentido, hay que resaltar que la colaboración público-privada está permitiendo el desarrollo de vacunas que



pueden ser útiles, además de en Occidente, en países en vías de desarrollo (v.gr., frente a rotavirus) o para enfermedades propias de estos países (v.gr., paludismo).

### 7.1. *Vacuna frente a rotavirus*

El rotavirus es la causa más importante de gastroenteritis grave en lactantes y niños, y provoca cerca de 500.000 fallecimientos/año en niños menores de cinco años. En América Latina causa el 20-70% de los casos de gastroenteritis aguda con hospitalización, y mata a 15.000 niños al año.<sup>84</sup> En 1998 se comercializó una vacuna en los EEUU que se retiró del mercado en 1999 porque provocaba un significativo aumento de los casos de invaginación intestinal entre los lactantes vacunados —una reacción adversa potencialmente mortal— respecto a la que produce la infección natural del virus.

En 2000, la OMS y la Alianza Global para Vacunas e Inmunizaciones (GAVI) publicaron unas recomendaciones estratégicas animando al desarrollo de cuatro nuevas vacunas candidatas frente a rotavirus, pero advirtiendo que estas no debían ensayarse sin tener la certeza de que, si los resultados fuesen positivos, deberían estar disponibles para la población, y que debían ser introducidas en primer lugar en los países que más las necesitasen. Esto suponía un cambio paradigmático en la manera en que hasta ese momento se habían desarrollado las nuevas vacunas: siempre se introducían primero en los países occidentales y más tarde en el resto del mundo. Ahora, el planteamiento era el contrario.

Además, el precio debería ser asequible para los países que la necesitasen. Solo dos de las cuatro vacunas candidatas se embarcaron en el desarrollo clínico. La de Merck (pentavalente) se enfocó en los EEUU, aunque también realizó un ensayo clínico en fase III (5.300 niños) en México, Costa Rica, Guatemala y Jamaica. La de SB (monovalente) planteó un desarrollo clínico en países con mayor carga de la enfermedad: un consorcio público-privado realizó durante cinco años más de 10 ensayos clínicos en fases II y III en países de América Latina en más de 73.000 niños,<sup>84</sup> en el que los gobiernos de los países implicados representaron un papel clave. El ensayo más importante fue el que evaluó la seguridad (y eficacia) frente a placebo, en más de 63.000 lactantes de 2 a 4 meses de edad, llevado a cabo en 11 países latinoamericanos y Finlandia.<sup>85</sup> Los resultados fueron positivos y esta vacuna se registró en 2004 en primer lugar en México, y fue aceptada por la OMS en 2007. Doce países latinoamericanos introdujeron esta vacuna en sus Programas Expandidos de Inmunización entre 2006 y 2010. Estudios observacionales posteriores en México y Brasil, dos de estos 12 países, han demostrado la efectividad y seguridad de esta vacuna.<sup>86</sup>

### 7.2. *Vacuna frente al paludismo*

La IC de la vacuna frente al paludismo que más esperanzas ha despertado, la RTS,S/AS, está sin concluir. La I+D de la vacuna comenzó hace más de 25 años. En 2001, fue una colaboración público-privada la que impulsó el desarrollo clínico de la vacuna. Así, la

*Tabla 7. Vacuna RTS,S/AS01 frente a la malaria.  
Instituciones protagonistas del ensayo clínico en fase III<sup>89</sup>*

África	Europa / EEUU
Burkina Faso · Instituto de Investigación en Ciencia y Sanidad, Nanoro	Alemania · Instituto de Medicina Tropical, Universidad de Tubinga
Gabón · Hospital Albert Schweitzer, Lambaréné	Bélgica · Instituto de Medicina Tropical, Amberes · GlaxoSmithKline Biologicals, Wavre
Ghana · Centro de Investigación en Salud, Kintampo · Escuela de Ciencias Médicas, Kumasi	Dinamarca · Universidad de Copenhague, Copenhague
Kenia · Instituto de Investigación Médica, Kilifi, Kisumu, Kombewa	España · CRESIB, Barcelona · Universidad de Barcelona · Hospital Clínic, Barcelona
Malawi · Proyecto de la Universidad de Carolina del Norte, Lilongwe	Estados Unidos · Centro de Control y Prevención de Enfermedades, Atlanta · Instituto del Ejército Walter Reed, Washington DC · PATH MVI, Washington DC · Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill
Mozambique · Centro de Investigación en Salud de Manhiça, Manhiça	Reino Unido · Escuela de Medicina Tropical e Higiene, Londres · Wellcome Trust, Londres
Tanzania · Instituto Nacional de Investigación Médica, Korogwe · Instituto de Salud Ifakara, Bagamoyo	Suiza · Instituto de Salud Pública y Tropical, Basilea

compañía propietaria de la vacuna candidata, GSK Biologicals, y el PATH MVI —programa de la ONG PATH soportado económicamente por la Fundación Bill y Melinda Gates— lideraron el desarrollo de un plan de ensayos clínicos ambicioso con el objetivo de poner a disposición de los lactantes y niños de África subsahariana una vacuna que, a ser posible, se incluyera dentro del Programa Expandido de Inmunización.<sup>87</sup> Los ensayos se realizaron en distintos países africanos tras los primeros de fase I en los EEUU en los años 90.<sup>87</sup> Habiendo demostrado una tasa de eficacia del 49% en niños de 5 a 17 meses de edad,<sup>88</sup> se hacía necesario realizar un ensayo en fase III, confirmatorio de eficacia. En este estudio, financiado por GSK y PATH MVI, se incluyeron 6.537 niños de entre 6 y 12 semanas de vida,

en siete países africanos, observándose una modesta protección frente al paludismo cuando se administra con el resto de vacunas del Programa Expandido de Inmunización.<sup>89</sup> Para el tema que nos ocupa, lo relevante de este estudio es que intervinieron 24 instituciones africanas y occidentales (tabla 7). Todos los centros participantes recibieron ayuda financiera de la PATH MVI.<sup>89</sup> El tiempo dirá cuál es el destino final de esta vacuna en la lucha contra el paludismo pero, sin duda, este modelo de colaboración ha señalado un camino que se debería considerar en otro tipo de proyectos de IC.

## REFERENCIAS

1. Lind J. A treatise of the scurvy. In three parts. Containing an inquiry into the nature, causes and cure, of that disease. Together with a critical and chronological view of what has been published on the subject. Edimburgo: A Kincaid and A Donaldson; 1753. Disponible en [http://www.jameslin-dlibrary.org/trial\\_records/17th\\_18th\\_Century/lind/lind\\_kp.html](http://www.jameslin-dlibrary.org/trial_records/17th_18th_Century/lind/lind_kp.html). Consultado el 16 de diciembre de 2012.
2. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *BMJ*. 1948; ii: 769-82
3. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE n.º 33, de 7 febrero de 2004.
4. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE n.º 159, de 4 de julio de 2007.
5. Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE n.º 298 de 14 de diciembre de 1999.
6. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010; 340: 698-702.
7. WMA. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. 2008 Disponible en <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>. Consultado 29 de junio de 2013. (Mencionamos la versión en inglés porque la versión en castellano contiene errores graves de traducción —por ejemplo, véase Dal-Ré R y Costa J. *Med Clin (Barc)*. 2008; 132: 763-4—).
8. Gerlis L. Good clinical practice in clinical research. *Lancet*. 1989; 1: 1008-9.
9. Hvidberg E. Good clinical practice: a way to better drugs. *BMJ*. 1989; 299: 580-1.
10. ICH Tripartite Guideline. Good clinical practice E6 (R1). Mayo 1996. Disponible en [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6\\_R1/Step4/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf). Consultado el 29 de junio de 2013
11. Shapiro MF, Charrow RP. Scientific misconduct in investigations drug trials. *N Engl J Med*. 1985; 312: 731-6.
12. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and the Council of 4 Apr 2001 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Official J Eur Community*. 2001; L121: 34-44.
13. Singer EA, Druml C. Collateral damage or apocalypse now for European academic research. *Intensive Care Med*. 2005; 31: 271.
14. DeMets DL, Califf RM. A historical perspective on clinical trials innovation and leadership. Where have the academics gone? *JAMA*. 2011; 305: 715-6.
15. Macklin R. La ética y la investigación clínica. 2010; Cuadernos de la Fundació Grifols, n.º 23. Disponible

- en <http://www.fundaciongrifols.org/portal/es/2>. Consultado el 29 de junio de 2013.
16. CIOMS. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Ginebra; 2002. Disponible en [http://www.cioms.ch/publications/layout\\_guide2002.pdf](http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf) Consultado el 29 de junio de 2013.
  17. Connor EM, Sperling RS, Gelber R et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1173-80.
  18. Angell M. The ethics of clinical research in the third world. *N Engl J Med.* 1997; 337: 847-9.
  19. Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med.* 1997; 337: 853-6.
  20. Committee for proprietary medicinal products. Technical report. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. CPMP/2020/01. 26 de junio de 2001.
  21. Hemminki E. Study of information submitted by drug companies to licensing authorities. *BMJ.* 1980; 280: 833-6.
  22. Goldman L, Loscalzo A. Fate of cardiology research originally published in abstract form. *N Engl J Med.* 1980; 303: 255-9.
  23. Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol.* 1986; 4: 1529-41.
  24. Melander H, Ahlquist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence based medicine selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ.* 2003; 326: 1171-3.
  25. Chan AW, Krleza-Jeric K, Schmid I, Altman DA. Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. *CMAJ.* 2004; 171: 735-40.
  26. Pich J, Carne X, Arnaiz JA, et al. Role of a research ethics committee in follow-up and publications of results. *Lancet.* 2003; 361: 1015-6.
  27. Scherer RW, Langenberg P, von Elm E. Full publication of results initially presented in abstracts. *Cochrane Rev Syst Rev.* 2007; 2: MR000005.
  28. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, et al. Systematic Review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS ONE.* 2008; 3: e3081.
  29. Chan A-W. Bias, spin, and misreporting: Time for full access to trial protocols and results. *PLoS Med.* 2008; 5: e230.
  30. Dickersin K, Chalmers I. Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organisation. *JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation.* Disponible en: <http://www.jameslindlibrary.org>. Consultado el 29 de junio de 2013.
  31. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: sys-

- tematic review of published versus unpublished data. *Lancet*. 2004; 363: 1341-5.
32. Rockhold FW, Krall RL. Clinical trials registration. *PLoS Med*. 2006; 3: e157.
  33. Krall RL, Rockhold FW. More on compulsory registration of clinical trials. GSK has created useful register. *BMJ*. 2005; 330: 479-80
  34. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Ann Intern Med*. 2004; 141: 477-8.
  35. Food and Drug Administration Modernization Act of 1997. Section 113: Information Program on Clinical Trials for Serious or Life-Threatening Diseases. US Pub L 105-115.
  36. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>. Consultado el 29 de junio de 2013.
  37. ISTRCN. Disponible en: <http://www.controlled-trials.com/>. Consultado el 29 de junio de 2013.
  38. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Disponible en <http://www.who.int/ictrp/en/>. Consultado el 29 de junio de 2013.
  39. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE n.º 178, del 27 de julio de 2006. Disponible en <http://www.boe.es>.
  40. European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>. Consultado el 29 de junio de 2013.
  41. Food and Drug Administration. FDA amendments act (FDAAA) of 2007: public law No. 110-85. 110th Congress. Sept 27, 2007. Disponible en: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW-110publ85.pdf>. Consultado el 29 de junio de 2013
  42. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. Official Journal of the European Union, L 136.1-32. 30.4.2004. 2004. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF>. Consultado el 29 de junio de 2013.
  43. Communication from the Commission regarding the guideline on the data fields contained in the clinical trials database provided for in article 11 of Directive 2001/20/EC to be included in the database on medicinal products provided for in Article 57 of Regulation (EC) No 726/2004. 2008; European Commission, Official Journal of the European Union (2008/C 168/02). Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2008\\_07/c\\_16820080703en00030004\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2008_07/c_16820080703en00030004_en.pdf). Consultado el 29 de junio de 2013
  44. Guidance on the information concerning paediatric clinical trials to be entered into the EU Database on Clinical Trials (EudraCT) and on the information to be made public by the European Medicines Agency (EMA), in accor-

- dance with Article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006. 2009; European Commission, Official Journal of the European Union, (2009/C 28/01). Disponible en [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009\\_c28\\_01/2009\\_c28\\_01\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_c28_01/2009_c28_01_en.pdf) Consultado el 29 de junio de 2013.
45. Prayle AP, Hurley MN, Smyth AR. Compliance with mandatory reporting of clinical trial results on ClinicalTrials.gov: cross sectional study. *BMJ*. 2012; 344: d7373.
  46. Califf RM, Zarin DA, Kramer JM, et al. Characteristics of Clinical Trials Registered in ClinicalTrials.gov, 2007-2010. *JAMA*. 2012; 307: 1838-47.
  47. Pocock SJ, Hughes MD, Lee RJ. Statistical problems in the reporting of clinical trials. A survey of three medical journals. *N Engl J Med*. 1987; 317: 426-32.
  48. Altman DG, Doré CJ. Randomisation and baseline comparisons in clinical trials. *Lancet*. 1990; 335: 149-53.
  49. Turner L, Shamseer L, Altman DG, Schulz KF, Moher D. Does use of the CONSORT Statement impact the completeness of reporting of randomised controlled trials published in medical journals? *Cochrane Rev. Syst Rev*. 2012; 1: 60.
  50. Fenner F, Henderson DA, Arita I, JeZek Z, Ladnyi ID. Smallpox and its Eradication. WHO, Geneva, 1988. Disponible en: <https://extranet.who.int/iris/restricted/bits-tream/10665/39485/1/9241561106.pdf>. Consultado el 29 de junio de 2013.
  51. Gruber K. Europe gives gene therapy the green light. *Lancet*. 2012; 380: e10.
  52. Dal-Ré R, Avendaño C. La Unión Europea inicia su camino hacia los medicamentos huérfanos. *Med Clin (Barc)*. 1998; 110: 576-8.
  53. Braun MM, Farag-El-Massah S, Xu k, Coté TR. Emergence of orphan drugs in the United States: a quantitative assessment of the first 25 years. *Nature Rev Drug Discov*. 2010; 9: 519-22.
  54. Drugs for rare diseases: mixed assessment in Europe. *Prescrire International*. 2007; 16: 36-42.
  55. Dal-Ré R. Early phase drugs and biologicals clinical trials on worldwide leading causes of death: a descriptive analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67: 563-71.
  56. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Rev Drug Discov*. 2010; 9: 203-14.
  57. Kaitin KI, DiMasi JA. Pharmaceutical Innovation in the 21st Century: New Drug Approvals in the First Decade, 2000-2009. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89: 183-8
  58. Arrowsmith J. A decade of change. *Nature Rev Drug Discov*. 2012; 11: 17-8.
  59. Mullard A. 2012 FDA drug approvals. *Nature Rev Drug Discov*. 2013, 11: 87-90.
  60. Baxter K, Horn E, Gal-Edd N et al. An end to the myth: there is no drug development pipeline. *Sci Transl Med*. 2013; 5: 171cm1.
  61. Meldrum M. A calculated risk: the Salk polio vaccine field trials of 1954. *BMJ*. 1998; 317: 1233-6.
  62. Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need some large, simple randomized trials? *Stat Med*. 1984; 3: 409-22.



63. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58.050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1995; 345: 669-83.
64. Hersher R. Fifth time's the charm? *Nature Med*. 2012; 18: 186.
65. Schneider CK, Schäffner-Dallmann G. Typical pitfalls in applications for marketing authorization of biotechnological products in Europe. *Nature Rev Drug Discov*. 2008; 7: 893-9.
66. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med*. 1989; 321: 406-12.
67. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1992; 327: 227-33.
68. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000; 342: 145-53.
69. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288: 2981-97.
70. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1543-54.
71. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139-51.
72. Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, et al. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *N Engl J Med*. 2009; 360: 816-23.
73. European Medicines Agency. Clinical trials submitted in marketing-authorisation applications to the EMA. Overview of patient recruitment and geographical location of investigator sites. EMA/INS/GCP/676319/2012. 5 de abril de 2013. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/12/WC500016819.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500016819.pdf). Consultado el 29 de junio de 2013.
74. Mentz RJ, Kasli JC, Dan GA, et al. Implications of geographical variation on clinical outcome of cardiovascular trials. *Am Heart J*. 2012; 164: 303-12.
75. Dal-Ré R, Moher D, Gluud C, Treweek S, Demotes-Mainard J, Carné X. Disclosure of investigators' recruitment performance in multicenter clinical trials: a further step for research transparency. *PLoS Med*. 2011; 8: e1001149.
76. Yee A. Regulation failing to keep up with India's trials boom. *Lancet*. 2012; 379: 397-8.



77. Hughes B. Evolving R&D for emerging markets. *Nature Rev Drug Discov.* 2010; 9: 417-20.
78. Blumenthal D. Academic-industry relationships in the life sciences. Extent, consequences, and management. *JAMA.* 1992; 268: 3344-9.
79. Moses H et al. Collaborating with industry-choices for the academic medical center. *NEJM.* 2002; 347: 1371-5.
80. Moon S, Bermúdez J, 't Hoen E. Innovation and access to medicines for neglected populations: could a treaty address a broken pharmaceutical R&D system? *PLoS Med.* 2012; 9: e1001218.
81. Herscher R. Pharma backs latest attempt at a global health R&D treaty. *Nature Med.* 2012; 18: 838.
82. Colvis CM, Devaney S, Brady LS, Hudson KL. Partnering for Therapeutics. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 93: 24-5.
83. National Vaccine Advisory Committee. United States Vaccine Research: A Delicate Fabric of Public and Private Collaboration. *Pediatrics.* 1997; 100: 1015-20.
84. Pérez Schael I, O’Ryan M, Saez-Llorens X, et al. Clinical development, registration, and introduction of human rotavirus vaccine: The Latin American experience. *Trials Vaccinology.* 2012; 1: 10-20.
85. Ruíz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al., Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis, *New Engl J Med.* 2006; 354: 11-22.
86. Patel MM, Lopez-Collada VR, Bulhoes MM, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2283-92.
87. Vekemans J, Leach A, Cohen J. Development of the RTS,S/AS malaria candidate vaccine. *Vaccine.* 2009; 27S: G67-G71.
88. Bejon P, Lusingu J, Olotu A, et al. Efficacy of RTS, S/AS01E vaccine against malaria in children 5 to 17 months of age. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2521-32.
89. The RTS,S Clinical Trials Partnership. A Phase 3 Trial of RTS,S/AS01 Malaria vaccine in African infants. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2284-95.

