

## El desarrollo clínico de los medicamentos huérfanos

### *Clinical development of orphan drugs*

**Rafael Dal-Ré**

Investigación Clínica. Programa BUC (Biociencias UAM+CSIC), Campus de Excelencia Internacional, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

#### Resumen

En este artículo se repasan las consideraciones más importantes relativas al desarrollo clínico de nuevos medicamentos huérfanos en Europa. Así, se revisan los tipos de estudios utilizados, la necesidad del uso del placebo en los ensayos clínicos, que el ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo constituye la base principal de la autorización en el 50% de los medicamentos autorizados, las alternativas existentes cuando la prevalencia de la enfermedad rara es muy baja, y el papel de los estudios post-autorización. Por último, se analizan “los caminos progresivos”, como una vía innovadora, pero controvertida, de acceso precoz a nuevos medicamentos.

**Palabras clave:** Bioética, Medicamentos huérfanos, Enfermedades raras, Ensayo clínico, Desarrollo clínico

#### Abstract

In this article the most relevant features regarding the clinical development of orphan drugs in Europe are revised. Thus, the types of study used, the importance of the use of a placebo arm in clinical trials, the fact that randomized placebo-controlled trials are the most important source of evidence for the approval of 50% of orphan drugs, the alternatives when the prevalence of the rare disease is very low, and the role played by post-authorization studies are reviewed. Finally, adaptive pathways, an innovative but contended early access to novel medicines, is discussed.

**Keywords:** Bioethics, Orphan drugs, Rare diseases, Clinical trial, Clinical development

## Introducción

Hace poco más de un año, en agosto de 2015, falleció a los 101 años de edad la Dra. Frances KO Kelsey. Casi nadie en España se acordará de esta farmacóloga canadiense, que en 1962 recibió del Presidente de los EEUU, John F. Kennedy, el Premio del Presidente para el Servicio Civil Federal Distinguido, máximo galardón que se puede otorgar a un civil en el país norteamericano. Sin embargo, se puede esperar que en el día de su fallecimiento muchos ciudadanos de los EEUU la hayan recordado con cariño y gratitud, alguien a quien el *Washington Post* elogió en primera página como heroína nacional por haber evitado que la talidomida se comercializara en los EEUU. En efecto, en 1960 la Dra. Kelsey fue la responsable de que la Agencia de Medicamentos y Alimentos de los EEUU (FDA) negase repetidamente la autorización de la comercialización de la talidomida, hasta disponer de pruebas suficientes de su seguridad. Mientras tanto, en varios países europeos miles de recién nacidos, cuyas madres habían tomado talidomida para combatir las náuseas asociadas al primer trimestre de embarazo, nacieron con focomelia –malformación congénita caracterizada por la ausencia o la deformidad de las extremidades. El caso de la talidomida supuso un cambio paradigmático en las regulaciones de la autorización de medicamentos en los países occidentales. A partir de entonces, poco a poco se fueron aprobando diferentes regulaciones en las que se exigiría que todo nuevo medicamento demostrase su eficacia (y seguridad) antes de que su comercialización fuese autorizada. La talidomida, que fue retirada del mercado durante más de tres décadas tras la epidemia de focomelia, fue desarrollada entre 1995 y 1998 para su uso en el tratamiento del eritema nudoso de la lepra gracias a la regulación especial de medicamentos huérfanos aprobada en los EEUU en 1983. Es más, entre 1998 y 2006, y también a través de la regulación de medicamentos huérfanos, la talidomida fue ensayada con éxito y comercializada después para el tratamiento del mieloma múltiple.

Los medicamentos huérfanos son los que están autorizados para el tratamiento y prevención de las enfermedades raras.

Hay otro medicamento que también merece una mención especial, la zidovudina (o AZT), el primer antirretroviral comercializado para el tratamiento de portadores del VIH y de pacientes con sida. Su desarrollo fue meteórico: en 20 meses (1985-1987) pasó de las estanterías de Burroughs Wellcome a estar disponible en las farmacias. Este desarrollo clínico tan rápido fue debido, entre otras razones, a dos circunstancias muy relevantes: la posibilidad de que se pudiese desarrollar según la normativa de medicamentos huérfanos y la presión que hicieron las asociaciones de pacientes con sida para acelerar la disponibilidad comercial del medicamento. En este sentido, hay que destacar que a partir de mediados de los años 1980, por el desarrollo de medicamentos contra el sida en los EEUU, primero, y en el resto del mundo, después, se inició un cambio paradigmático en la forma de entender la participación de los pacientes en la investigación clínica de nuevos medicamentos. Hasta entonces, la sociedad, por medio de los comités de ética de la investigación, tenía como un fin primordial ‘defender’ a los pacientes de los riesgos que su participación en los ensayos pudiera conllevar. A partir del desarrollo clínico de los antirretrovirales, los pacientes enarbolaron su derecho a tener acceso a medicamentos que pudiesen ser beneficiosos para su cuadro clínico. Este derecho, que en el caso de los pacientes con

sida era un pasaporte a la posibilidad de evitar una muerte segura, se convirtió, con el devenir de los años, en un derecho de todos los pacientes, aceptado y sustentado en el principio de justicia: no solo hay que distribuir los riesgos entre las poblaciones que pueden beneficiarse del nuevo medicamento en el futuro, sino que hay que distribuir los posibles beneficios del medicamento experimental mientras este está en fase de investigación clínica.

Hay que concluir, por tanto, que dos medicamentos que se han desarrollado bajo la regulación de medicamentos huérfanos –uno, en segunda intención, y el otro, tras un desastre de salud pública único en su género, o desde su inicio, y como un avance terapéutico extraordinario para tratar una epidemia de consecuencias fatales–, han influido decisivamente en las normativas actuales de la autorización de medicamentos, la talidomida, y en la concepción actual del derecho al acceso a terapias en investigación, la zidovudina. Ambos medicamentos, por tanto, merecen un lugar destacado, por motivos opuestos, en la historia de la farmacoterapia en general y, muy especialmente de los medicamentos huérfanos, los destinados al diagnóstico, prevención y tratamiento de las enfermedades raras.

### Las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos: situando el escenario

La Unión Europea (UE) define como enfermedad rara a la que tiene una prevalencia no superior a 5 por 10.000 habitantes y que, además, es debilitante, grave y crónica, o pone en peligro la vida del paciente. Toda enfermedad rara no deberá tener tratamiento satisfactorio autorizado o, si existiera, del nuevo medicamento deberá esperarse que provea un beneficio significativo sobre el existente (CE, 2000). Así que el medicamento propuesto por un promotor a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como huérfano deberá cumplir tres requisitos: el de la prevalencia, el de la gravedad y el de la ausencia de terapia autorizada (o esperar ofrecer una mejora significativa sobre la existente). De la baja prevalencia de la enfermedad para la que está indicado, y el consiguiente reducido mercado disponible, viene el adjetivo de

Las enfermedades raras son las que tienen una prevalencia no superior a 5 casos por 10.000 habitantes en la Unión Europea, y además son debilitantes, o graves y crónicas, o ponen en peligro la vida del paciente.

‘huérfano’, al no estar la industria farmacéutica interesada en su desarrollo y su posterior comercialización. Es por esto por lo que, desde 1983, las autoridades de los EEUU, la UE, Japón y otros países, han ido aprobando a lo largo

de más de 25 años regulaciones específicas, que tienen como objetivo común incentivar a la industria a desarrollar los medicamentos huérfanos.

Hay que resaltar que la definición de enfermedad rara varía según los países. Así, la legislación estadounidense solo tiene en cuenta la prevalencia, que deberá ser inferior a un caso por 200.000 habitantes en los EEUU. Además, para que un medicamento que se propone como huérfano pueda ser considerado como tal, en los EEUU se permite que, aunque no cumpla con el requisito de la prevalencia, las posibles ventas futuras en los EEUU sean tan limitadas que no permitan recuperar la inversión

requerida para realizar su desarrollo clínico y posterior producción y comercialización. Es importante esta aclaración porque con frecuencia los miembros de las asociaciones de pacientes, e incluso los científicos relacionados con los medicamentos huérfanos, afirman que en Europa la definición solo tiene en cuenta la prevalencia ( $\leq 5/10.000$  habitantes), algo que, como se ha señalado, constituye tan solo uno de los requisitos.

Para que la EMA acabe designando un medicamento como huérfano, el promotor no solo deberá mostrar que cumple con los requisitos antes señalados, sino que deberá demostrar que es muy improbable que pueda recuperar la inversión requerida para su desarrollo, producción y comercialización. La designación como medicamento huérfano corre a cargo del Comité de Medicamentos y Productos Huérfanos de la EMA. La designación no significa la autorización de su comercialización, sino que el promotor se beneficiará de unos incentivos que se le otorgan durante el desarrollo del medicamento y tras su comercialización si, a propuesta de la EMA, la Comisión Europea acaba autorizándolo. La tabla 1 recoge la documentación que el promotor deberá enviar a la EMA para que eventualmente se le otorgue la designación de medicamento huérfano.

Casi el 50% de los 79 nuevos medicamentos autorizados por la EMA en 2014 y 2015 eran medicamentos huérfanos.

#### Tabla 1.

#### Documentación que el fabricante debe enviar a la Agencia Europea de Medicamentos para que pueda ser designado como medicamento huérfano.

1. Demostración de que la prevalencia de la enfermedad o del trastorno en la Unión Europea no es superior a 5 casos por 10.000 habitantes.
2. No están disponibles medios satisfactorios y autorizados de prevención o tratamiento de la enfermedad o trastorno.
3. La relación beneficio/riesgo previsto es superior a la de los tratamientos existentes (si los hubiera).
4. Estimación del (improbable) retorno de la inversión considerando los costes de investigación y desarrollo, producción y comercialización durante 10 años.

La Comisión Europea puede autorizar un segundo medicamento huérfano similar a uno ya autorizado para la misma indicación, si la producción del primero es insuficiente o si el segundo se prevé que presentará una relación beneficio/riesgo más favorable que el que ya está disponible comercialmente.

#### La investigación clínica de los medicamentos huérfanos

Como es bien sabido, la investigación clínica no aspira a aclarar por completo la incertidumbre inherente al desarrollo de un nuevo medicamento: su objetivo es reducir

esa incertidumbre a un nivel que permita a la EMA decidir si un medicamento tiene una relación beneficio/riesgo favorable para la población para la que está indicada.

Las preguntas claves son: ¿Es este un medicamento eficaz y seguro para el tratamiento de X? Y el efecto encontrado, ¿es real y reproducible? En relación a esta última pregunta –y en íntima relación con la primera– cabe recordar que el efecto de un medicamento en un ensayo clínico puede deberse a su efecto real (farmacodinámico), al efecto placebo y a los sesgos del ensayo (defectos de diseño, en la realización del estudio o en el análisis de los resultados). Por esto, siempre que se pueda deberá llevarse a cabo un ensayo controlado aleatorizado (ECA) en el que se compare el efecto del medicamento experimental con el de un tratamiento control. El ECA es el diseño de estudio más robusto –pues permite eliminar muchos sesgos– que además permite establecer la relación de causalidad:

El ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo es el diseño de estudio más comúnmente usado en el desarrollo clínico de los medicamentos huérfanos.

como los participantes del ECA cumplen unas características comunes (criterios de selección), son distribuidos a los grupos de tratamiento de forma aleatoria y son sometidos a los mismos procedimientos a lo largo del ensayo, las diferencias de los efectos (positivos y negativos) que se encuentren se deberán a lo único que les diferencia, los tratamientos a los que han sido sometidos. Ahora bien, para que un ECA sea éticamente aceptable, deberá plantearse en una situación de ‘equivalencia clínica’ (*clinical equipoise*), esto es, que la comunidad científica ignore que uno de los tratamientos del ensayo sea superior al otro (en la relación beneficio/riesgo), es decir, la existencia de una incertidumbre total sobre la eficacia y seguridad comparativas de los medicamentos a ensayar (Freedman, 1987). Si no fuera así, el ECA no sería éticamente aceptable y los pacientes deberían recibir el medicamento que se considerase superior. La equivalencia clínica debe ocurrir en todo ensayo clínico que se plantee, sea de medicamentos huérfanos o de medicamentos para enfermedades comunes, y tanto para ECA en los que todos los participantes recibirán tratamiento activo farmacológicamente (experimental o el tratamiento control), como en los ensayos en los que una parte de los participantes recibirán placebo (o no tratamiento), mientras los otros son tratados con el medicamento experimental.

En este momento, es necesario referirse al uso del placebo en el desarrollo clínico de medicamentos huérfanos. El uso del placebo en el desarrollo de nuevos medicamentos está aceptado (y es exigido en ciertos ensayos) por las agencias de regulación (Temple y Ellenberg, 2000a; 2000b). Los porcentajes de eficacia del placebo en patologías tales como la úlcera péptica, la depresión, la hipertensión arterial o el asma son habitualmente superiores al 30% de los casos y pueden, en algunos ensayos, superar el 60%. Incluso en cirugía hay un efecto placebo muy marcado. Así, una revisión sistemática mostró que en el 51% de los ensayos clínicos estudiados los pacientes que habían sido sometidos a placebo (esto es, a un acto quirúrgico simulado) mostraron una mejoría similar a los que realmente fueron intervenidos quirúrgicamente (Wartolowska y cols, 2014).

El efecto placebo es, pues, una realidad que hay que considerar para poder conocer el valor real (farmacodinámico) de los medicamentos en investigación, sean o no medicamentos huérfanos. Esto no impide que Cruz, presidente de la Federación

Española de Mucopolisacaridosis y Síndromes Relacionados (MPS España), opine que “cuando un ensayo es controlado con placebo y a doble ciego, aparece uno de los miedos que tienen los afectados y sus familias, y que a veces se torna un obstáculo para que el enfermo acepte participar. El *miedo* es a que al participante le toque recibir placebo” (Cruz, 2013) [las cursivas son mías]. Sin embargo, Cruz entiende la necesidad metodológica del uso del placebo en los ensayos clínicos. Estas palabras denotan un profundo conflicto. Los enfermos y los familiares de pacientes con enfermedades raras habitualmente desean participar en ensayos clínicos: ahora bien, quieren recibir el medicamento experimental, pero no placebo. Esto quizás sea fruto de que no han sabido interiorizar la necesidad del uso del placebo para poder conocer el efecto real (farmacodinámico) del medicamento y del hecho de que, como pasa con los medicamentos para enfermedades comunes, la inmensa mayoría de los medicamentos huérfanos que alcanzan la investigación clínica no son comercializados por no poder demostrar una relación beneficio/riesgo favorable. De hecho, un estudio de la EMA sobre medicamentos huérfanos mostró que solo se autorizaron el 9% (n=73) de todas las indicaciones solicitadas entre 2000 y 2010 pertenecientes a 63 medicamentos huérfanos diferentes (Joppi et al, 2013).

La realidad es que en el estudio mencionado antes se observó que con la mayoría de los fármacos (60%) se habían llevado a cabo ECA: el 49% frente a placebo y el 11% frente a un tratamiento activo, y que el 33% de los ECA incluyeron menos de 100 participantes, mientras que en el 24% se incluyeron entre 100 y 200 casos (Joppi et al, 2013). Y dado que el tamaño del efecto terapéutico suele ser limitado, hay que esperar que, en la mayoría de los ECA que incluyeron hasta 200 participantes, el medicamento experimental se comparó con placebo. Este hecho entronca con lo anteriormente mencionado del derecho a poder participar en un ensayo clínico y poder beneficiarse de un medicamento experimental. La mitad de los participantes de los ECA de la mitad de los medicamentos autorizados por la EMA recibieron placebo, en ensayos en los que había quedado establecida la equivalencia clínica entre el medicamento experimental y el placebo –algo que tuvo que ser aceptado por los pacientes y sus familias, por mucho que deseasen no recibir placebo.

Realizar ensayos no controlados, es decir, no comparativos, cuando hay suficiente número de casos para hacerlo, es un error metodológico y ético. Metodológico, pues la respuesta de un paciente (consciente) a un medicamento se debe a tres factores que, de forma didáctica, se definen como (García-Alonso y cols, 1997): el efecto real

En enfermedades raras de muy baja prevalencia es necesario plantear alternativas al clásico ensayo clínico controlado aleatorizado, que minimizan el número de participantes o maximizan el número de casos tratados con el medicamento experimental.

(farmacodinámico) del medicamento, el efecto placebo (la suma del efecto inespecífico del medicamento, más el efecto inespecífico del acto médico, más el efecto de la regresión a la media) y el efecto Hawthorne (respuesta del

paciente al ser observado y evaluado). Dado que todos los participantes de un ECA se ven afectados por los efectos placebo y Hawthorne, las diferencias de eficacia y seguridad encontradas entre los grupos de estudio se deberán a los efectos farmacodinámicos del medicamento experimental y del tratamiento control (sea medicamento con actividad farmacológica o placebo). Y es un error ético porque cuando se realizan ensayos clínicos no comparativos, –pudiendo llevar a cabo un

ECA– en muchos casos los enfermos que recibieron el medicamento experimental se habrán expuesto inútilmente a los riesgos del mismo: nunca se sabrá con certeza a qué se debe el efecto encontrado en el ensayo, pues los efectos placebo y Hawthorne no pueden distinguirse del esperado efecto farmacodinámico del medicamento experimental.

El que haya medicamentos huérfanos que se autoricen sin que se hayan realizado ECA se debe a que muchas enfermedades raras presentan prevalencias muy bajas: son enfermedades ultra-raras. En la tabla 2 se muestran los datos del período 2000-2014, y se observa que casi la mitad de los medicamentos huérfanos autorizados lo fueron para patologías de menos de 1 caso por 10.000 habitantes –pero en muchas de estas, es perfectamente factible llevar a cabo ECA–. También se muestra que casi la mitad de los medicamentos huérfanos autorizados por la EMA lo fueron de fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores.

**Tabla 2.**  
**Medicamentos huérfanos en la Unión Europea, período 2000-2014. (Modificado de Dal-Re, 2016)**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| 1406 medicamentos designados | 40% para enfermedades de <1/10.000 habitantes<br>50% para enfermedades de 1-3/10.000 habitantes<br>10% para enfermedades de 3.1-5/10.000 habitantes     |
| 84 medicamentos autorizados  | 48% para enfermedades de <1/10.000 habitantes<br>39% para enfermedades de 1-3/10.000 habitantes<br>13% para enfermedades de 3.1-5/10.000 habitantes     |
| 84 medicamentos autorizados  | 43% terapias antineoplásicas e inmunomoduladoras<br>19% para enfermedades del tracto alimentario y metabolismo<br>7% para enfermedades cardiovasculares |

### Tipos de estudios en el desarrollo clínico de medicamentos huérfanos

El hecho de que muchas enfermedades raras tengan muy baja prevalencia, hace que en muchas ocasiones sea imposible la realización de ECA. En estos casos, no queda más remedio que intentar disponer de una serie de casos o, si se planea con antelación, la realización de una serie de ensayos de un paciente (ensayo de 'n=1') (ver más adelante). De todas formas, en enfermedades tan raras como la hemoglobinuria paroxística nocturna (con una prevalencia en la UE de 1 caso/ 500.000 habitantes), pudo completarse un ensayo en fase 3 de eculizumab frente a placebo, en el que se incluyeron 87 pacientes en 34 centros de América del Norte, Europa y Australia (Hillmen y cols, 2006). Por el contrario, hay enfermedades raras con prevalencias de entre 3 y 5 casos por 10.000 habitantes, que permiten realizar ECA casi como si se tratase de una enfermedad común –aunque se tarde más tiempo o se necesiten más centros para reclutar los casos necesarios para

La EMA, dependiendo de la prevalencia de la enfermedad de interés, tiene una actitud flexible a la hora de autorizar nuevos medicamentos huérfanos.

alcanzar la muestra requerida—. Este, por ejemplo, fue el caso del ECA que comparó sorafenib con placebo en carcinoma renal avanzado resistente a terapia estándar, y que incluyó 903 casos en 117 centros de 19 países (Escudier y cols, 2007).

El problema se encuentra en esa 'tierra de nadie' de enfermedades raras que teóricamente tienen casos suficientes para realizar un ECA, pero con un número tan limitado de pacientes potenciales, que resulta muy improbable poder reclutarlos. En este caso, el riesgo es la realización de un ECA con un poder estadístico insuficiente para los estándares habituales, pero que siempre será mejor que llevar a cabo un ensayo no comparativo, sin grupo control. El objetivo en estas enfermedades es incrementar la eficiencia del diseño del ensayo y del análisis estadístico de los resultados.

La EMA entiende que los ECA deben mostrar superioridad al comparar de forma concurrente el medicamento huérfano experimental con placebo, con el mejor tratamiento estándar o con tratamiento farmacológico, incluso si este carece de pruebas adecuadas de su eficacia; en circunstancias excepcionales, sería aceptable comparar los resultados con pacientes tratados hace tiempo, es decir, los llamados controles históricos (EMA, 2006). En todo caso, la EMA aconseja a los promotores que soliciten asesoría científica durante las fases de investigación clínica del nuevo medicamento, para acordar los requisitos que los ensayos deberán cumplir para mostrar una relación beneficio/riesgo aceptable. Pero, cuando no se puede llevar a cabo un ECA tradicional, ¿qué alternativas tiene un promotor?

En general, las estrategias para plantear diseños alternativos al ECA tienen dos objetivos: a) minimizar el número necesario de participantes –pero obtener el número suficiente de datos–, o b) maximizar el número de casos tratados, asegurando que todos los pacientes reciben el medicamento huérfano experimental. En la tabla 3 se resumen las alternativas.

**Tabla 3.**  
**Alternativas y modificaciones al ensayo clínico aleatorizado en la investigación clínica de medicamentos huérfanos (Modificado de Dal-Re, 2016).**

| <i>Objetivo</i>                                   | <i>Alternativas y modificaciones</i>   |
|---|--|
| Maximizar el número de participantes en el ensayo | <ul style="list-style-type: none"><li>• Ajustes en el diseño habitual (vg., diseño factorial)</li><li>• Uso de variables continuas, subrogadas o compuestas</li><li>• Diseños adaptativos a lo largo del ensayo</li><li>• Análisis estadísticos bayesianos (que emplea datos procedentes de otras fuentes al margen del ensayo actual)</li></ul> |
| Minimizar el número de pacientes tratados         | <ul style="list-style-type: none"><li>• Ensayo cruzado</li><li>• El ensayo de un solo paciente (ensayo 'n-de-1'); un tipo de ensayo cruzado que siempre se puede considerar en enfermedades ultra- raras</li></ul>   |

La realización de ensayos clínicos en enfermedades raras ha aumentado en este siglo. Esto se traduce en que, por ejemplo, de los 40 y 39 nuevos medicamentos autorizados en 2014 y en 2015 por la EMA, 17 y 18 eran medicamentos huérfanos,



respectivamente (Mullard, 2015; Mezher, 2016). Es decir, que en estos dos años un 43% (en 2014) y un 46% (en 2015) de las nuevas incorporaciones al arsenal terapéutico fueron medicamentos para el tratamiento de enfermedades raras. Y el interés sigue creciendo: baste mencionar que en 2014 había más de 450 nuevos medicamentos huérfanos en investigación clínica (Speid, 2016).

En España, entre 2012 y 2013, la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS) autorizó la realización de 240 ensayos clínicos para enfermedades raras (Hernández, 2016). Una cifra similar (227) se alcanzó en los 21 meses transcurridos entre enero de 2015 y septiembre de 2016 (REec, 2016). De hecho, entre 2013 y septiembre de 2016, el 18% de los ensayos autorizados por la AEMPS lo fueron para el desarrollo clínico de medicamentos para enfermedades raras (REec, 2016).

La realidad nos muestra que la Comisión Europea, a propuesta de la EMA, es muy

flexible a la hora de autorizar medicamentos huérfanos. Así, como única información para la autorización de medicamentos, la EMA ha aceptado revisiones bibliográficas y datos de registros clínicos (vg., en 2007, hidroxycarbamida para síndrome de células falciformes) e informes espontáneos de la literatura (vg., en 2007, betaína para homocistinuria). En cuanto a la exigencia de ensayos clínicos, ha aceptado desde un número muy limitado de casos en un ensayo no comparativo (vg., en 2006, 61 casos de leucemia linfoblástica aguda refractaria en pediatría tratados con clofarabina) (Buckley, 2008), hasta los centenares de casos, como se ha comentado anteriormente, de sorafenib en carcinoma renal.

flexible a la hora de autorizar medicamentos huérfanos. Así, como única información para la autorización de medicamentos, la EMA ha aceptado revisiones bibliográficas y datos de registros clínicos (vg., en 2007, hidroxycarbamida para síndrome de células falciformes) e informes espontáneos de la literatura (vg., en 2007, betaína para homocistinuria). En cuanto a la exigencia de ensayos clínicos, ha aceptado desde un número muy limitado de casos en un ensayo no comparativo (vg., en 2006, 61 casos de leucemia linfoblástica aguda refractaria en pediatría tratados con clofarabina) (Buckley, 2008), hasta los centenares de casos, como se ha comentado anteriormente, de sorafenib en carcinoma renal.

Los ensayos en un solo paciente ('n-de-1') están adquiriendo un mayor protagonismo en la investigación clínica de enfermedades ultra-raras. En estos ensayos, el paciente recibirá, de forma alternativa, el medicamento experimental y el placebo (o no tratamiento) durante un período de tiempo determinado. Así, el paciente actúa como su propio control: se comparan los resultados de las variables de evaluación obtenidos en ambos periodos. Este diseño permite acumular una serie de casos que eventualmente pudiera satisfacer los requerimientos de la EMA. Sin embargo, si este diseño se pone en práctica con una estrategia de forma prospectiva, permitirá realizar un meta-análisis de los datos que hará posible tener una evaluación global del efecto real del medicamento huérfano. Los ensayos de un solo paciente tienen la gran ventaja que suelen provocar una enorme colaboración por parte de los pacientes, que les conduce a conocer mejor el tratamiento y su enfermedad. Por el contrario, exigen que la enfermedad sea crónica y estable: la inestabilidad a lo largo del tiempo introduce muchos factores de confusión que dificultan sobremanera la interpretación de los resultados.

En la actualidad se dispone de algunos algoritmos que ayudarán al promotor de un medicamento huérfano a tomar la decisión de qué tipos de diseños de ensayos clínicos puede elegir para la investigación clínica de aquel. El algoritmo de Cornu y cols (2013) plantea hasta 12 diferentes diseños de ensayos comparativos. Este algoritmo tiene en cuenta los siguientes factores: a) si la variable es reversible; b) si la

flexible a la hora de autorizar medicamentos huérfanos. Así, como única información para la autorización de medicamentos, la EMA ha aceptado revisiones bibliográficas y datos de registros clínicos (vg., en 2007, hidroxycarbamida para síndrome de células falciformes) e informes espontáneos de la literatura (vg., en 2007, betaína para homocistinuria). En cuanto a la exigencia de ensayos clínicos, ha aceptado desde un número muy limitado de casos en un ensayo no comparativo (vg., en 2006, 61 casos de leucemia linfoblástica aguda refractaria en pediatría tratados con clofarabina) (Buckley, 2008), hasta los centenares de casos, como se ha comentado anteriormente, de sorafenib en carcinoma renal.

respuesta al tratamiento se obtiene con celeridad (es decir, en un máximo de 6 semanas); c) si los investigadores entienden que la exposición al placebo debe ser minimizada; d) si se entiende que todos los pacientes deben recibir la terapia experimental en algún momento a lo largo del ensayo; y e) la posibilidad de realizar comparaciones entre diferentes pacientes o del mismo paciente.

### ¿Están las evaluaciones de medicamentos huérfanos por la EMA sujetas a los mismos estándares de calidad que las de los medicamentos de enfermedades comunes?

Un aspecto de la evaluación de la investigación clínica de medicamentos huérfanos que ha atraído la atención de los investigadores es conocer si la EMA –y otras agencias de regulación como la FDA– tiene unos estándares de calidad diferentes a los que aplica a los medicamentos dirigidos al tratamiento de enfermedades comunes. Son varios los análisis que se han publicado. Aquí solo se mencionarán dos de ellos que alcanzaron resultados opuestos.

Putzeist y cols (2013) compararon la información de 51 medicamentos no huérfanos y 17 medicamentos huérfanos evaluados por la EMA en 2009-2010. Un 71% de los medicamentos huérfanos y un 65% de los no huérfanos fueron autorizados por la Comisión Europea. En este análisis se estudiaron cinco variables: el diseño de los ensayos, la importancia clínica de la variable principal de evaluación, la población en estudio, el tiempo de duración de la participación de los pacientes en los ensayos, y el análisis estadístico. Tan solo el 18% y el 24% de los ensayos de los medicamentos huérfanos y no huérfanos carecían de deficiencias en estos cinco parámetros, respectivamente. El 29% de ambos tipos de fármacos presentaban una deficiencia, mientras que el 35% y el 24% de los medicamentos huérfanos y no huérfanos presentaban dos deficiencias, respectivamente. El resto presentó tres o más deficiencias. Putzeist y cols (2013) concluyen que dadas las similitudes en relación a la manera en que se tomaron las decisiones para autorizar los medicamentos, debe concluirse que los estándares son igualmente exigentes.

La EMA debería exigir la realización de estudios post-autorización que completasen el conocimiento de la relación beneficio/riesgo de muchos medicamentos huérfanos.

El otro estudio, sin embargo, analizó las características de los 108 ensayos clínicos que constituyeron la información fundamental para la autorización de 73 indicaciones de 64 medicamentos huérfanos por la EMA (Picavet y cols, 2013). Hay que tener en cuenta que el 53% estaba constituido por indicaciones con prevalencias bajas de no más de 1 caso por 10.000 habitantes. El análisis pormenorizado mostró que el 32% no tenían grupo control; que del 68% con grupo control, el 45% lo fueron con placebo, y el 16% con medicación activa; la distribución de los tratamientos no fue aleatoria en el 35% de los estudios, mientras que solo el 50% de los ensayos fueron enmascarados. El cálculo del poder estadístico solo se había realizado en el 53% de los ensayos, mientras que el tipo de análisis estadístico realizado fue inadecuado en el 57% de los mismos. Por último, el 73% de los ensayos no evaluó la calidad de vida de los participantes –algo que se considera primordial en la investigación de medicamentos huérfanos, incluso de mayor importancia que en los medicamentos dirigidos al

tratamiento las enfermedades comunes. Estos autores concluyen que hay demasiadas deficiencias en comparación a los estándares de calidad que la EMA exige a los ensayos de medicamentos destinados a enfermedades comunes.

Hay dos factores que pueden ayudar a explicar estas discrepancias entre estos dos análisis: a) en uno se comparan un número limitado de ensayos de dos grupos de medicamentos (huérfanos y no huérfanos) y en el otro sólo se describen las características de más de un centenar de ensayos de medicamentos huérfanos; y b) hay que resaltar que en el análisis de Putzeist y cols (2013) colaboraron técnicos que trabajaban en la agencia de regulación holandesa y en la EMA, mientras que en el estudio de Picavet y cols (2013) no había ningún autor que perteneciese a agencia de regulación alguna.

### Estudios post-autorización

Una vez el medicamento está en el mercado, pueden realizarse ensayos clínicos con diferentes diseños (vg., adaptativos, cruzados, n=1), siempre y cuando no se use placebo en el grupo control. No sería ético el uso de placebo, pues no lo sería privar a un paciente de un medicamento que ha demostrado una relación beneficio/riesgo positiva. Por otra parte, hay que aprovechar las tecnologías actuales como, por ejemplo, la historia clínica electrónica, para realizar estudios observacionales, y así acumular datos de la efectividad del medicamento en su uso clínico habitual. Además, y dado que se desconoce en gran medida la patofisiología y la evolución de muchas enfermedades raras, los estudios post-autorización deben orientarse a acumular más conocimiento sobre la historia natural de la enfermedad rara de interés, de forma que pueda mejorarse su diagnóstico, identificarse nuevos biomarcadores y desarrollarse variables de evaluación. El uso de la información contenida en los registros nacionales e internacionales supone casi una obligación para muchas enfermedades raras, sobre todo para las ultra-raras.

La regulación de la UE permite la autorización de medicamentos huérfanos con insuficiente información de la relación beneficio/riesgo, de forma que los estudios post-autorización vayan completando el conocimiento de la seguridad y efectividad de aquellos. Los titulares de comercialización de los medicamentos huérfanos disponen de una exclusividad comercial de 10 años desde que la Comisión los autoriza. Pues

La EMA ha iniciado con un programa piloto una nueva vía de acceso precoz a nuevos fármacos, "los caminos progresivos", que podrá ser útil en enfermedades raras. Ha sido ya contestada desde diversos ámbitos.

bien, Joppi y cols (2016) analizaron qué tipo de información adicional se había producido de 6 medicamentos hasta 2014, 10 años después de su autorización en 2004. Estos

eran la anagrelida para la trombocitemia esencial, la cladribina para la leucemia de células pilosas, el ibuprofeno para el ductus arterioso patente, el mitotane para el carcinoma corticoadrenal, el porfímero sódico para el esófago de Barrett y el acetato de zinc para la enfermedad de Wilson. La EMA no ha obligado a las compañías a realizar estudios post-autorización y los que se han hecho no han cubierto las deficiencias que se evidenciaron en el momento de su autorización. Así, diez años más tarde de su comercialización y, al margen de que el porfímero sódico fuera

retirado del mercado por razones de seguridad, la EMA no ha re-evaluado la información que en su día dio lugar a la autorización de los otros 5 medicamentos. Por esto, hay quienes entienden que si los titulares de los medicamentos no realizan los estudios post-autorización que permitan ampliar el conocimiento de la relación beneficio/riesgo, incluyendo estudios comparativos con otras alternativas terapéuticas –si las hubiere–, la EMA debería revocar la autorización de comercialización, comprometer a un tercero a realizar los estudios pertinentes y permitir que los pacientes que estuvieran siendo tratados con el medicamento lo recibiesen mediante un programa de uso compasivo (Joppi y cols, 2016).

### Acceso temprano a los medicamentos huérfanos

La sociedad exige que los nuevos medicamentos estén accesibles a los pacientes lo más rápidamente posible. Esto es especialmente importante cuando se trata de medicamentos huérfanos. Pero, si esto es importante, no lo es menos que la sociedad exija que sus autoridades reguladoras solo autoricen la comercialización de medicamentos que han demostrado su seguridad, eficacia y calidad. Tanto las autoridades sanitarias, como los pacientes (y las asociaciones de pacientes y familiares), deben tener presente que es el equilibrio de estas dos maneras de pensar lo que nos asegura una actitud prudente. Esto, como se verá a continuación, no supone que los reguladores deban tener una actitud rígida e inmutable en relación al camino regulador que todo nuevo medicamento debe recorrer. Pero tampoco supone que los pacientes (y sus familiares) se empeñen en exigir tener acceso de manera muy temprana a cualquier fármaco en investigación –sea cual sea la calidad y cantidad de los datos que sustentan su posible eficacia–, y que estén dispuestos a correr más riesgos de los razonables para quienes tienen la responsabilidad de guiar la investigación clínica de los nuevos medicamentos. Es responsabilidad de los reguladores encontrar vías que permitan el acceso de forma más rápida, y a la vez segura, de los nuevos medicamentos, sobre todo en enfermedades que carecen de terapias eficaces, como ocurre con la inmensa mayoría de las enfermedades raras.

Cuando un medicamento se encuentra en fase de investigación clínica, un paciente solo tiene dos maneras de acceder a él: mediante su participación en un ensayo clínico, o mediante el acceso a un programa de uso compasivo. A la hora de autorizar su comercialización, la EMA contempla tres maneras distintas: a) la autorización normal; b) la autorización bajo circunstancias especiales (obliga al titular del medicamento a informar periódicamente sobre su seguridad y eficacia); y c) la autorización condicional –anual y renovable (que obliga al titular a proveer información adicional tras la comercialización)–. Pero, desde hace unos años se entiende que estas tres maneras de autorizar los medicamentos no son suficientes, y que, por tanto, hay que encontrar nuevas vías de acceso temprano a los nuevos medicamentos.

La EMA, junto a las partes interesadas (vg., asociaciones de pacientes, industria biofarmacéutica, agencias de regulación de los estados miembros de la UE), lleva varios años proponiendo vías alternativas a las maneras de comercialización señaladas anteriormente. Así, el grupo de expertos STAMP (“*Safe and Timely Access to Medicines for Patients*”) asesora a la Comisión Europea sobre cómo implementar la legislación farmacéutica en la UE, en la manera de asegurar el acceso seguro y a

tiempo de los medicamentos a los pacientes, mediante el análisis de las iniciativas nacionales y la identificación de caminos que permitan el uso más eficiente de las herramientas reguladoras existentes. Además, PRIME (*PRiority MEdicines*) es un programa para productos prometedores en fases tempranas de desarrollo, orientado a la academia y a las PYMES. Se fundamenta en la interacción temprana del promotor con la EMA, con el objetivo de optimizar la investigación clínica del medicamento y acelerar su evaluación, para que llegue a los pacientes de forma temprana. En la actualidad, de las 18 solicitudes iniciales, permanecen cuatro medicamentos en este programa (EMA, 2016a).

Los caminos progresivos (*“adaptive pathways”*, conocidos inicialmente como *“adaptive licensing”*) constituyen un nuevo camino por el que los pacientes tendrán acceso al nuevo medicamento gracias a una autorización inicial que se irá refinando con el tiempo al ir acumulándose más datos clínicos, hasta alcanzar una autorización definitiva (Dal-Ré y Carné, 2015). La idea es que el nuevo medicamento sea comercializado bajo condiciones estrictas, y que se vayan recogiendo datos de su uso en condiciones clínicas habituales. Se pretende que la práctica totalidad de pacientes tratados aporten datos al conocimiento del medicamento, hasta que, como ocurre con todos los medicamentos, sea autorizado sin más restricciones que las recogidas en su ficha técnica. En este programa estarán involucradas la EMA y las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias de los Estados miembros de la UE, de forma que el programa clínico del medicamento cumpla no solo con los requerimientos de la EMA, sino también con los de las agencias involucradas en asesorar a los pagadores de los medicamentos y a los sistemas nacionales de salud de cada Estado miembro de la UE. Además, las asociaciones de pacientes estarán involucradas desde el inicio del programa, de forma que sus exigencias sean tenidas en cuenta. El programa piloto se inició en 2014 con 59 candidatos, de los que se seleccionaron 20 (estadio I), entre los que 5 eran medicamentos huérfanos. Estos últimos pasaron a engrosar el listado de 11 medicamentos propuestos para el estadio II. En julio de 2016, la EMA (2016b) publicó el informe final del estudio piloto de los caminos progresivos en el que están incluidas 7 solicitudes para el tratamiento de enfermedades infecciosas, enfermedad de Alzheimer, enfermedades degenerativas y cánceres raros.

Hay que destacar que los caminos progresivos son una vía de autorización controvertida. Así, fue contestada por un grupo de nueve expertos de la UE y Canadá que enviaron una carta a la EMA en mayo de 2016 (Garattini y cols, 2016) en la que mostraban su preocupación, entre otras cosas, por: a) la elección de los candidatos, pues esta debería fundamentarse en la importancia sanitaria que abordan; b) que el plan clínico subsiguiente debe ser acordado antes de la autorización –y su cumplimiento debe ser legalmente obligatorio; c) que todos los documentos deben ser públicos; y d) que la EMA debe publicitar las sanciones que imponga a las compañías que no cumplan sus compromisos post-autorización. Tres meses más tarde, en agosto de 2016, la agencia de evaluación de tecnologías sanitarias de Alemania (IQWiG) (IQWiG, 2016), hizo público un comunicado de prensa en el que criticaba el plan de los caminos progresivos por ser vago y no asegurar que los medicamentos que se fuesen a autorizar por esta vía fueran seguros y eficaces; de hecho solicitaba la suspensión del programa hasta una nueva evaluación. Para IQWiG, no era aceptable que no se facilitase información alguna sobre los 7 medicamentos que están en el programa piloto, y no entendía que la EMA argumentase razones de confidencialidad a

estas alturas del programa. Además, cuestionaba abiertamente la falta de una discusión crítica sobre la calidad, la posibilidad de sesgo y la fiabilidad de los datos que se obtendrán en la fase post-autorización, y su idoneidad para su uso por la EMA y las agencias de tecnología sanitaria.

Por lo comentado en este artículo, las perspectivas de la investigación clínica de nuevos medicamentos huérfanos son esperanzadoras. Cada vez hay más medicamentos disponibles para el tratamiento de enfermedades raras, y se espera que el número siga creciendo en los próximos años. Sin embargo, el 95% de las 7.000 enfermedades raras descritas siguen sin terapias específicas (NIH, 2016). El desafío es pues inmenso, pero el interés de todas las instituciones y organismos involucrados no deja de crecer.

## Bibliografía

- Buckley, Brendan M. (2008). [Clinical trials of orphan medicines](#). Lancet 371:2051-2055
- CE (2000). Reglamento (CE) Nº 141/2000 del parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999 sobre medicamentos huérfanos. Diario Oficial de la Comunidades Europeas. 21 Enero de 2000. L18/1-5 <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=ES>
- Cornu, Catherine; Kassai, Behrouz; Fisch, Roland; Chiron, Catherine; Alberti, Corinne; Guerrini, Renzo; Rosati, Anna; Pons, Gerard; Tiddens, Harm; Chabaud, Sylvie; Caudri, Daan; Ballot, Clément; Kurbatova, Polina; Castellan, Anne-Charlotte; Bajard, Agathe; Nony, Patrice (2013). [Experimental designs for small randomised clinical trials: an algorithm for choice](#). Orphanet J Rare Dis. 8: 48
- Cruz, Jordi (2013). El paciente y los ensayos clínicos. En: Rafael Dal-Ré, Xavier Carné y Diego Gracia (dir). *Luces y sombras en la investigación clínica*. Madrid, Triacastela, 127-139. <http://www.fundaciogrifols.org/es/web/fundacio/-/05-luces-y-sombras-en-la-investigacion-clinica>
- Dal-Ré, Rafael y Carné, Xavier. (2015). Autorización progresiva: ¿un nuevo camino hacia el acceso temprano de nuevos medicamentos? *Medicina Clínica (Barcelona)* 144, 275-278
- Dal-Ré, Rafael (2016). La investigación clínica en el desarrollo de medicamentos huérfanos. En: Carmen Ayuso, Rafael Dal-Ré y Francesc Palau (dir.). *Ética en la investigación de las enfermedades raras*. (pp. 103-128) Madrid, Ergon. <http://www.ciberer.es/media/602599/%C3%A9tica-en-la-investigacion-de-las-enfermedades-raras.pdf>
- EMA (2006). Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on clinical trials in small populations. CHMP/EWP/83561/2005. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003615.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf)
- EMA (2016a) First statistics on PRIME are released. 1 June 2016. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/06/news\\_detail\\_002541.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/06/news_detail_002541.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

- EMA (2016b) Final report on the adaptive pathways pilot. EMA/276376/2016. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2016/08/WC500211526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/08/WC500211526.pdf)
- Escudier, Bernard; Eisen, Tim; Stadler, Walter M.; Szczylik, Cezary; Oudard, Stéphane; Siebels, Michael; Negrier, Sylvie; Chevreau, Christine; Solska, Ewa; Desai, Apurva A.; Rolland, Frédéric; Demkow, Tomasz ; Hutson, Thomas E.; Gore, Martin; Freeman, Scott; Schwartz, Brian; Shan, Minghua; Simantov, Ronit y Bukowski, Ronald M por el TARGET Study Group (2007). *New England Journal of Medicine* 356, 125-134
- Freedman, Benjamin (1987). *Equipoise and the Ethics of Clinical Research*. *New England Journal of Medicine* 317, 141-145
- Garattini, Silvio; Gotzsche, Peter C; Jefferson, Tom; Iapote, Joan-Ramon; Lexchin, Joel; Light, Donald W; McKee, Martin; Montastruc, Jean-Louis; Thompson, Richard. (2016). <http://epha.org/wp-content/uploads/2016/05/Letter-to-Drs-Rasi-and-Eichler-13-May-2016.pdf>
- García-Alonso, Fernando; Guallar, Eliseo; Bakke, y Carné, Xavier (1997). El placebo en ensayos clínicos con medicamentos. *Medicina Clínica (Barcelona)* 109:797-801.
- Hernández, César (2016). Marco regulatorio de la investigación clínica con medicamentos huérfanos en la Unión Europea. En: Carmen Ayuso, Rafael Dal-Ré y Francesc Palau (dir.). *Ética en la investigación de las enfermedades raras*. Madrid, Ergon, 86-102. <http://www.ciberer.es/media/602599/%C3%A9tica-en-la-investigacion-de-las-enfermedades-raras.pdf>
- Hillmen, Peter; Young, Neal S.; Schubert, Jörg; Brodsky, Robert A.; Socié, Gerard; Muus, Petra; Röth, Alexander; Szer, Jeffrey; Elebute, Modupe O.; Nakamura, Ryotaro; Browne, Paul; Risitano, Antonio M.; Hill, Anita; Schrezenmeier, Hubert; Fu, Chieh-Lin; Maciejewski, Jaroslaw; Rollins, Scott A.; Mojcik, Christopher F.; Rother, Russell P. and Luzzatto, Lucio (2006). [The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1554441/). *New England Journal of Medicine*, 355, 1233-43.
- IQWiG. Adaptive pathways: EMA still leaves open questions unanswered. <https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/adaptive-pathways-ema-still-leaves-open-questions-unanswered.7492.html>
- Joppi, Roberta; Bertele, Vittorio y Garattini, Silvio (2013). [Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3754441/). *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69, 1009-1024
- Joppi, Roberta; Gerardi, Chiara; Bertele, Vittorio y Garattini, Silvio (2016). Letting post-marketing bridge the evidence gap: the case of orphan drugs. *The BMJ*. 353, i2978.
- Mehzer, Michael (2016). EMA Carries 2014 Momentum, Recommends 39 New Drugs and Sets Orphan Record. RAPS. 12 January 2016. <http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2016/01/12/23890/EMA-Carries-2014-Momentum-Recommends-39-New-Drugs-and-Sets-Orphan-Record/>

- [Mullard](#), Asher (2015). EMA recommended approval for 40 new drugs in 2014. *Nature Review Drug Discovery* 14, 82.
- NIH (2016). National Center for Advancing Translational Sciences. Rare disease day 2016. <https://ncats.nih.gov/rdd>
- Picavet, Eline; Cassiman, David; Hollak, Carla E.; Maertens, Johan A y Simoens, Steven (2013). [Clinical evidence for orphan medicinal products-a cause for concern?](#) *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8,164.
- [Putzeist, M](#); [Mantel-Teeuwisse, AK](#); [Llinares, J](#); [Gispén-De Wied, CC](#); [Hoes, AW](#); y [Leufkens, HG](#). (2013). EU marketing authorization review of orphan and non-orphan drugs does not differ. *Drug Discovery Today*. 18, 1001-6.
- REec. Registro Español de estudios clínicos. <https://reec.aemps.es/reec/public/advancedsearch.html>
- Speid, L. (2016). Don't Do Different Things - Do Things Differently! Drug Development in Rare Diseases: The Patient's Perspective. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 100, 336-338.
- [Temple, Robert](#) y [Ellenberg, Susan S](#). (2000a). Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: ethical and scientific issues. *Annals of Internal Medicine*, 133, 455-463.
- [Temple, Robert](#) y [Ellenberg, Susan S](#). (2000b). Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 2: practical issues and specific cases. *Annals of Internal Medicine*, 133, 464-470.
- Wartolowska, Karolina; Judge, Andrew; Hopewell, Sally; Collins, Gary S.; Dean, Benjamin J F; Rombach, Ines; Brindley, David; Savulescu, Julian; Beard, David J y Carr, Andrew J. (2014). Use of placebo controls in the evaluation of surgery: systematic review. *The BMJ* 348, g3253.