

¿QUÉ SE INVESTIGA Y QUIÉN REALIZA EN ARGENTINA LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA RELACIONADA A MEDICAMENTOS?

GUSTAVO H. MARIN¹, SILVIA BONI², VALERIA GARAY², MANUEL LIMERES²

¹Centro Universitario de Farmacología (CUFAR), Universidad Nacional de La Plata, Centro Colaborador de OPS-OMS, CONICET, ²Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Gustavo H. Marin, Centro Universitario de Farmacología (CUFAR), Centro colaborador de OPS/OMS, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Calle 8 N° 483 - 2°P, 1900 La Plata, Buenos Aires, Argentina

E-mail: gmarin2009@gmail.com

Recibido: 24-XI-2023

Aceptado: 7-VI-2024

Resumen

Introducción: Los ensayos clínicos que involucran medicamentos, tienen como objetivo determinar su eficacia y seguridad. En Argentina, estos estudios se presentan ante la agencia reguladora Administración Nacional Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), para registrarlos; o bien ante el Ministerio de Salud de la Nación (MSAL). El objetivo de este trabajo fue conocer cuáles son los medicamentos de interés y quiénes son los que llevan adelante este tipo investigación clínica en Argentina.

Materiales y métodos: Se exploraron las bases de datos MSAL/ANMAT. Las variables fueron fechas de solicitud del trámite, institución solicitante, fase del estudio, modalidad de enrolamiento, producto investigado, grupo terapéutico, comparador, enfermedad involucrada y lugar de realización de laboratorio.

Resultados: Se detectaron en el periodo 201 protocolos, todos ellos con fines registrales. Veinte compañías farmacéuticas realizaron el 60% de los estudios (17 de capitales extranjeros). El 70% fueron fase III (90% multicéntricos). Tres de cada 4 ensayos correspondieron al grupo de oncológicos/ inmunosupresores. En el 65% el comparador fue placebo. El 71% de los estudios se realizaron en instituciones de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. El 98 % de controles de laboratorio se realizaron en el exterior.

Discusión: Las compañías farmacéuticas extranjeras son quienes realizan con fines registrales el mayor número de ensayos clínicos sobre medicamentos en Argentina. El predominio del uso de placebo como comparador resulta inapropiado, ya que el verdadero valor del estudio es cuando un fármaco innovador demuestra superioridad contra otro ya existente de reconocida eficacia. Las enfermedades oncológicas/inmunológicas fueron aquellas que despertaron mayor interés entre los investigadores y patrocinantes por prevalencia y rentabilidad.

Palabras clave: ensayos clínicos, investigación, placebo, registro, Argentina

Abstract

What is being investigated and who conducts clinical research related to medicines in Argentina?

Introduction: Clinical trials that involve medicines are performed in order to determine their effectiveness and safety. In Argentina, these studies are presented either to National Administration of Drugs, Food and Medical Technology (ANMAT) to obtain drug registration, or to the National Ministry of Health (MSAL) (to obtain the official recognition). This work was carried

out to increase the knowledge about the clinical trials performed in Argentina.

Materials and methods: The MSAL/ANMAT databases were explored. The variables were: dates of request, institution, phase of the study, enrollment modality, product investigated, therapeutic group, comparator, pathology involved, and location of laboratory performance.

Results: A total of 201 protocols were detected in the period of study, all of them performed with registration purposes. Twenty pharmaceutical companies carried out 60% of the studies (17 with foreign capital). Seventy percent were phase III (90% multicenter protocols). Three out of 4 trials corresponded to the oncology/immunosuppressant therapeutical group. In 65% the comparator used was placebo. A 71% of the studies were carried out in health institutions of Buenos Aires City. Ninety-eight per cent of laboratory controls were carried out abroad.

Discussion: Foreign pharmaceutical companies are the only ones that carry out clinical trials on medicines in Argentina, all of them for registration purposes. The use of placebo as a comparator is inappropriate, since each drug is expected to be validated against another of recognized efficacy already available in the market. Oncological/immunological pathologies are the ones that arouse greater interest among local researchers due to their prevalence and their greater profitability in the pharmaceutical market.

Key words: clinical trials, research, placebo, registry, Argentina

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- En la Argentina existe una larga trayectoria en investigación clínica relacionadas al sistema de salud, Universidades y organismos de Ciencia y Técnica. En investigaciones sobre medicamentos, generalmente los protocolos se limitan a ensayos clínicos que comparan distintos tratamientos entre sí, careciéndose de datos actualizados basados en fuentes oficiales como son el Ministerio de Salud o la Agencia Reguladora local (ANMAT), que aporten una la mirada global sobre que está ocurriendo en el país en relación al tipo y las características de investigación clínica se lleva adelante en el país.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Este trabajo aporta datos oficiales actualizados sobre todos los ensayos clínicos que involucran medicamentos presentados de manera formal ante las autoridades sanitarias argentina durante el periodo 01-2022/01-2023. La totalidad de los 201 ensayos clínicos se presentaron con fines registrales, son de tipo multicéntricos, la investigación la propone la industria farmacéutica (mayormente de capitales extranjeros), se desarrolla en Instituciones de Salud de Ciudad de Buenos Aires, utilizando como comparador del producto testeado a un placebo, y focalizándose en fármacos del grupo de los antineoplásicos.

En la Argentina existe una larga tradición en investigación clínica¹. Los estudios realizados en hospitales públicos, en instituciones de salud gubernamentales, y en las universidades brindan respuestas a las permanentes preguntas que se plantean los investigadores²⁻⁵. Estos interrogantes se relacionan habitualmente con aspectos diagnósticos, enfermedades, o tratamientos. En esta última temática, los medicamentos constituyen un importante objeto para ser la investigado, y en ese marco, los ensayos clínicos son las herramientas ideales para determinar la eficacia para prevenir, tratar o rehabilitar una determinada afección, y establecer su seguridad cuando los fármacos son indicados^{6,7}. Estos ensayos se pueden clasificar según el tipo de diseño de los protocolos de investigación, existiendo estudios observacionales donde el investigador no interviene, y ensayos experimentales en los cuales el investigador es quien define qué individuos serán enrolados en el estudio y de qué manera (aleatoria o no aleatoria)^{8,9}.

Según la etapa del desarrollo de la investigación a la que pertenezcan, los estudios se pueden clasificar en fases, siendo la fase 1 en la que el medicamento/dispositivo se prueba en voluntarios sanos y el estudio tiene como objetivo determinar aspectos cinéticos del fármaco; la fase 2 es exploratoria de la eficacia y seguridad, la fase 3 que apunta a una confirmación tera-

péutica de la eficacia y la fase 4 que es la fase de vigilancia posterior a la comercialización, en la cual se puede detectar desde una falla en la efectividad, hasta eventos adversos que no habían sido detectados con anterioridad.

No cabe duda que la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos resulta una esperanza para abordar aquellos problemas para la salud que aún no han podido ser modificados, y cuya evolución en el tiempo resulta insatisfactoria con los tratamientos disponibles en la actualidad.

Sin embargo, a partir de trabajos realizados por nuestro equipo, hemos podido observar que los medicamentos registrados en Argentina resultan ser más una novedad (nuevas formulaciones de un medicamento ya conocido, variaciones de un fármaco del tipo *me too*, etc.) que una verdadera innovación capaz de cambiar el curso natural de una enfermedad existente.

Asimismo, resulta importante conocer quién desarrolla y quién financia la investigación local relacionada con la terapéutica, y que afecciones son las que se encuentran en la esfera de interés de quien investiga. En Argentina, los ensayos clínicos que involucran una opción terapéutica tienen dos opciones para ser autorizados: a) si se desea probar eficacia o seguridad comparativa y no se espera registrar los fármacos testeados, el ensayo debe presentarse en la Dirección de Investigación del Ministerio de Salud de la Nación (MSAL) quien lo debe aprobar y validar, b) si por el contrario, las investigaciones relacionadas con nuevos medicamentos se realizan en un ensayo con fines registrales, es decir fármacos que aspiran a incorporarse al Registro de Medicamentos Nacional (Vademécum Nacional) y convertirse en una opción terapéutica comercial, estas deben ser aprobadas por la agencia reguladora local, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT).

En este ámbito, a pesar de la vasta producción científica existente en Argentina sobre la investigación clínica, no existe información actualizada proveniente de fuentes oficiales de registro de este tipo de ensayos. Es por esta razón que realizamos una investigación tomando como foco de análisis a los estudios presentados ante el MSAL y la ANMAT, esperando poder responder a la pregunta sobre cuáles, cuántos y qué tipo

de ensayos clínicos sobre medicamentos se realizan en la Argentina en la actualidad.

Materiales y métodos

Se trata de un trabajo descriptivo de carácter retrospectivo con etapa analítica.

El universo de estudio fueron los ensayos clínicos en los cuales estuviera involucrada una etapa de la atención médica de alguna situación de salud (prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación). Se incorporaron al análisis todas las solicitudes presentadas ante el MSAL y la ANMAT, sin realizar recortes o muestreo de universo.

La fuente de información fue la base de datos del MSAL y ANMAT. La herramienta de recolección de datos fue una base especialmente diseñada por los autores para este estudio, en la cual se registraron todas las disposiciones y expedientes que involucraron una solicitud de desarrollo de un ensayo clínico en ambas instituciones.

El periodo estudiado fue del 1 de enero de 2022 al 1 de enero del 2023.

Las variables tomadas en cuenta para este estudio fueron número de disposición, número de expediente, fecha de solicitud e inicio del trámite, institución presentadora de la solicitud, tipo de estudio, fase a la que corresponde el estudio, modalidad de enrolamiento (multicéntrico/una institución), producto que se desea investigar, mecanismo de acción de dicho producto, grupo terapéutico al cual pertenece, comparador (existencia de comparador y tipo de elemento contra el cual se coteja), clasificación anatómica, química y terapéutica (ATC-WHO) del fármaco que se investiga, patología involucrada, comité de ética que evaluó el estudio y lugar en el cual se realizan los controles de laboratorio de los individuos enrolados.

Resultados

A partir del análisis efectuado, fue posible determinar que en el año 2022 se presentaron y autorizaron por el MSAL y el ANMAT, 201 protocolos de estudio de investigación clínica en los que el objeto de análisis fueron los medicamentos. Todos ellos se presentaron ante el ANMAT, no existiendo protocolos presentados ante el MSAL.

La autorización estos estudios de investigación clínica puede ser solicitada ya sea por un laboratorio habilitado ante la ANMAT o bien por alguna organización que lleve a cabo este tipo de estudios a escala global en representación de un patrocinante. Del total de protocolos autorizados, el 60 % (n=114) fueron solicitados por solo

20 empresas farmacéuticas (laboratorios), siendo 17 de ellas firmas representantes de capitales extranjeros y 3 correspondieron a laboratorios nacionales.

La mayoría de los estudios presentados fueron de fase III (70%) aquellos de fase II 21% y los de fase I el 9%, siendo el enrolamiento de carácter multicéntrico en su gran mayoría (94%).

Los principales fármacos investigados son considerados biológicos los cuales proponen sumarse a los protocolos de tratamiento actuales y no reemplazar opciones terapéuticas ya existentes.

El comparador de los nuevos productos testeados en 131 de los 201 de los protocolos autorizados fue un placebo; es decir que en el 65% de los ingredientes farmacéuticos activos estudiados, la rama comparadora no fue otro medicamento ya presente en el mercado para el tratamiento de la misma enfermedad.

Se observó que el área de mayor interés en la investigación clínica se refirió al grupo terapéutico de los antineoplásicos, observándose con cierta preocupación que para grupos que

ameritan contar con nuevas alternativas terapéuticas como el de los antimicrobianos, el interés es escaso o bien nulo, como en el caso de antiparasitarios.

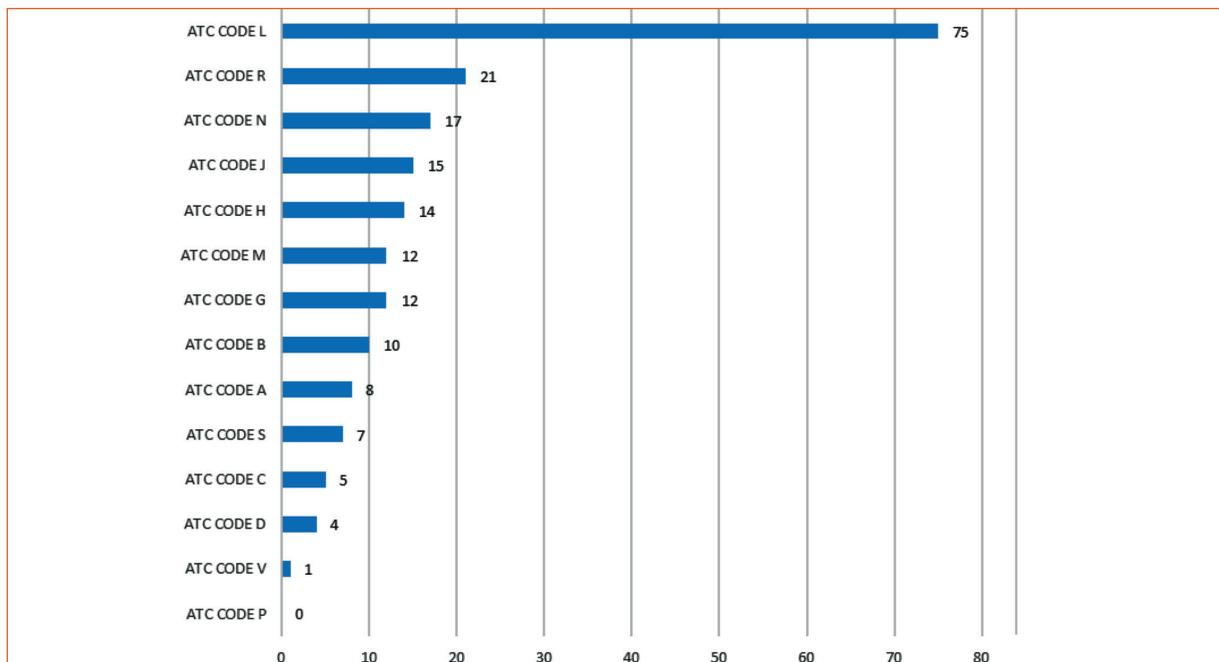
Del análisis de las enfermedades objeto de la investigación se observó que en 7 protocolos (3.5%) la terapia involucrada en el ensayo estaba relacionada a la COVID-19.

Una descripción más detallada sobre los grupos terapéuticos a los que pertenecen los ingredientes farmacéuticos activos, que solicitaron realizar un estudio, puede verse en la Figura 1.

Así, vemos que n=75 de las investigaciones se realizaron en relación a medicamentos pertenecientes a agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (grupo L), 21 medicamentos utilizados en el grupo de enfermedades respiratorias; 17 a afecciones del sistema nervioso, 15 a agentes antiinfecciosos, mientras que para el resto de los grupos terapéuticos el interés fue menor (Fig. 1).

Un requerimiento para la autorización de los protocolos con pacientes, es la aprobación de los mismos por parte de algún comité de ética oficialmente habilitado en Argentina. Pudimos

Figura 1 | Grupo terapéutico de los ingredientes farmacéuticos activos involucrados en los protocolos analizados (año 2022, n=201)



ATC: clasificación anatómica, terapéutica y química; A: sistema digestivo y metabolismo; B: sangre y órganos hematopoyéticos; C: sistema cardiovascular; D: medicamentos dermatológicos; G: aparato genitourinario y hormonas sexuales; H: preparados hormonales sistémicos; J: antiinfecciosos en general para uso sistémico; L: agentes antineoplásicos e inmunomoduladores; M: sistema musculoesquelético; N: sistema nervioso; P: productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes; R: sistema respiratorio; S: órganos de los sentidos; V: varios

Tabla 1 | Distribución de ensayos clínicos aprobados por la Agencia Nacional Reguladora de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Sanitaria en el año 2022 según la provincia donde se desarrolla el estudio

Provincia	Número de protocolos
Buenos Aires	12
CABA	144
Córdoba	10
Formosa	1
Jujuy	1
La Rioja	6
Mendoza	3
Rio Negro	1
Santa Fe	6
Tucumán	17

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

identificar la existencia de 32 comités de ética que avalaron las solicitudes de estos protocolos. Sin embargo, hubo una gran concentración en el análisis, ya que el 67% de todos los estudios se evaluaron en solo dos instituciones: Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica – Fundación de Estudios Farmacológicos y de Medicamentos Prof. Luis M. Zieher (n=80); y Comité de Ética en Investigación Clínica (CEIC) (n=54).

Los ensayos fueron desarrollados en 7 provincias argentinas, aunque en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, la provincia de Tucumán y la provincia de Buenos Aires se concentraron el desarrollo del 86% de los protocolos (Tabla 1).

En cuanto al lugar de realización de los controles de laboratorio destinados a monitorear los parámetros involucrados en los estudios, hallamos que en un 98% fueron realizados fuera del país (principalmente en EE. UU., Reino Unido, Países Bajos, Alemania, Francia, Bélgica y Canadá).

Discusión

El proceso de búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas comienza con la comprensión de la enfermedad y la selección de un sitio blanco que potencialmente modificará la nueva droga¹⁰. Luego de numerosos ensayos *in vitro* y en animales, solo unas pocas sustancias accederán a realizar un ensayo fase I dirigido a medir las respuestas en un pequeño número de

sujetos sanos del fármaco candidato a convertirse en nueva opción terapéutica. Si se tiene éxito, se pasa a una fase II destinada a medir la eficacia del fármaco y los efectos secundarios a corto plazo en unos pocos cientos de sujetos. Los ensayos de fase III pretenden probar la eficacia y seguridad en miles de sujetos y de tener éxito en esta etapa, podrá optar por iniciar el proceso de registro y comercialización. Es decir que los ensayos clínicos son el enfoque probado para establecer la eficacia y seguridad de un medicamento en investigación a través del cual se generan datos y se ponen a disposición los mismos para la aprobación del fármaco, cerrando así un largo proceso que va desde el descubrimiento de nuevas alternativas terapéuticas, la selección de ciertas moléculas sobre un pool de miles de ellas y con unas pocas, el inicio de varias fases de ensayos clínicos mencionados.

Los resultados de nuestro estudio muestran que quienes presentan los protocolos de estudios clínicos para ser validados por una autoridad nacional (MSAL o ANMAT) fueron en su totalidad las empresas farmacéuticas, y de ellas principalmente las de capitales extranjeros.

Es claro el hecho que la industria farmacéutica tiene la motivación para asignar todos los recursos necesarios de dinero, mano de obra y materiales para iniciar y completar la investigación clínica^{11,12}.

El que presenta y dirige el estudio clínico posee un interés en el resultado y cuenta con conflictos de intereses en relación con los resultados que se esperan obtener; realidad que no es una característica local, ya que, en el mundo, la mayoría de las investigaciones que involucran fármacos se realizan a través del patrocinio de las empresas farmacéuticas¹³. El potencial conflicto de intereses surge cuando una empresa que obtendrá ingresos de la aprobación del medicamento no solo patrocina el ensayo del fármaco, sino que además influye activamente en las operaciones, el análisis de los datos y la eventual publicación de los resultados. Por esta razón, muchos patrocinadores de protocolos optan por “tercializar” en equipos de investigación de universidades, o instituciones de ciencia y técnica como el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), que garantizan un manejo independiente de los datos

y otorgan un mayor grado de validez interna y confiabilidad.

No obstante lo mencionado, debemos reconocer que el tipo de conflicto de interés relacionado al papel que cumple el financiador en relación al protocolo de estudio, no está incluido entre los 6 dominios centrales de sesgo establecidos por Cochrane, que son: generación de la secuencia de asignación, ocultamiento de la secuencia de asignación, cegamiento de los participantes y proveedores de tratamiento, cegamiento de los evaluadores de resultados, deserción y sesgo de publicación^{14,15}.

Otro elemento que resulta interesante incorporar a la discusión, es la elevada prevalencia de estudios que eligen como comparador al placebo¹⁶. En nuestros resultados observamos que el 65% de las investigaciones optaron por compararse con un placebo. *A priori*, se espera que las nuevas sustancias que pretendan incorporarse al mercado farmacéutico, posean una *performance* mayor o igual al de aquellos productos que ya están presentes en la oferta de medicamentos local. Por ello, sería deseable que la eficacia y seguridad de estas nuevas drogas sean comparadas con otros fármacos preexistentes con igual indicación terapéutica. La discusión es si, sumado a este grupo comparador, deberíamos también agregar un 3er grupo que incluya placebo. Quienes sustentan la importancia ello, se basan en que su ausencia puede complicar la interpretación de los efectos adversos de un fármaco¹⁷. Por ejemplo, diversos autores han reparado en que el estudio VIGOR mostró que el rofecoxib tuvo una incidencia de infartos 5 veces mayor respecto al naproxeno^{18,19}. Sin embargo, el naproxeno debido a que inhibe la función plaquetaria, podría tener un efecto protector del miocardio²⁰. Al no haber incluido un grupo placebo en este estudio, quedó la duda durante años de si la diferencia observada entre rofecoxib y naproxeno se debía a un mayor riesgo de infarto de miocardio del primero o a un efecto protector del segundo. Finalmente, se confirmó que se lo observado se debía a la primera opción²¹.

No obstante lo mencionado, resulta objetivo que en ciertas enfermedades en las cuales un tratamiento define la vida de los pacientes, como son las neoplásicas, inmunes o enfermedades crónicas, se ofrezca un placebo como tra-

tamiento en un ensayo clínico, sabiendo que ya existe una opción con eficacia terapéutica demostrada^{22,23}. Por ello, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA) y hasta el propio Congreso de los EE.UU., limitó el uso del placebo como “control” en la evaluación de nuevos medicamentos con enfermedades que puedan comprometer la vida^{24,25}.

Un punto que también amerita ser debatido es el tipo de afección que se estudia. Confirmamos datos de estudios previos realizados por colegas de ANMAT²⁶, 75 de las investigaciones se realizaron en relación al cáncer, y más específicamente en estadios avanzados de la enfermedad o en pacientes recaídos en varias oportunidades, en pos de brindar una alternativa terapéutica para los mismos. Al respecto amerita plantearse cuál es el desenlace final que se espera de estos estudios²⁷. Los resultados finales (*endpoint*) que se buscan en los ensayos son variados, y van desde un aumento en la sobrevida global, una reducción de la masa tumoral, o una reducción de un biomarcador. Claramente los resultados no tienen igual importancia y los profesionales deberían asignarle un valor diferente, al momento de utilizar estos estudios para fundamentar su elección terapéutica en su práctica diaria, ponderando aquellas variables clínicamente relevantes por sobre las subrogadas.

Por otro lado, hay otras enfermedades que son de suma importancia para la salud pública y que ameritan innovaciones en sus tratamientos, aunque no han mostrado en nuestro estudio, un interés por parte de los investigadores. Este es el caso por ejemplo del grupo de los antiparasitarios, que no tuvo protocolos activos durante el periodo de estudio. Desde el punto de vista económico, financiar el desarrollo de medicamentos huérfanos no es una estrategia rentable porque el mercado es demasiado pequeño y no logran cubrir los costos de inversión. Este es un nicho que debería enfocarse y potenciar desde las áreas de salud pública y de ciencia y técnica a nivel nacional^{28,29}.

Resulta interesante mencionar, que la mayoría de los estudios presentados son del tipo multicéntricos, y que los análisis de laboratorio de los pacientes enrolados en los mismos no se realizan en nuestro país, sino que se envían para su procesamiento al extranjero. Probable-

mente este hecho se asocie a una modalidad creciente de incorporar a los países en vías de desarrollo a estudios globales propuestos y registrados en países centrales, debido a que resulta menos oneroso y requieren de menos trabas burocráticas.

Finalmente, es interesante mencionar que nuestros resultados mostraron una concentración de los avales en pocos comités de ética de instituciones que integran el listado de los acreditados para este fin. Debido a las limitaciones de este estudio, no se ha podido determinar la causa de esta concentración, pudiendo ésta sustentarse en los costos asociados, la celeridad del tratamiento de cada caso, y otras causales que no han podido ser debidamente analizadas en este trabajo.

En conclusión, a partir de los resultados obtenidos en el presente trabajo, podemos aseverar que, durante el año 2022 en Argentina, se presentaron 201 ensayos clínicos ante autoridades sanitarias nacionales, todos con fines registrales, utilizando mayormente un placebo como rama comparadora, siendo la propia industria farmacéutica (laboratorios extranjeros) quien efectuó la investigación, que las instituciones en las cuales se desarrollaron los ensayos pertenecen mayormente al área geográfica de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Las enfermedades que resultaron de mayor interés para la investigación fueron las oncológicas e inmunológicas (75% del total de los ensayos realizados).

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Romero L. La investigación clínica en la Argentina: la tradición Lanari. *Redes* 2011; 17, 63-93.
- De Vito E. La producción científica de hospitales públicos. Asistencia, docencia e investigación: ¿un círculo virtuoso utópico? *Medicina (B Aires)* 2018; 78: 220-2.
- Ibarra M, Torrents M, Ossorio MF, Ferrero F. Producción científica de los hospitales públicos de la ciudad de Buenos Aires, 2017. *Medicina (B Aires)* 2018; 78:18-22.
- Ferrero F, Ossorio MF, Eiguchi K. La investigación científica en las instituciones de salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2013; 73: 443-7.
- Lanari A. La investigación en las universidades. En: Vocación y Convicción. Alfredo Lanari. Reflexiones sobre la investigación, el futuro de la medicina y otros escritos. Fundación Alfredo Lanari. Buenos Aires: Editorial Sigma SRL, 1995, p 205-11.
- Kandi V, Suvvari TK, Vadakedath S, Godishala V. Microbes, clinical trials, drug discovery, and vaccine development: the current perspectives. *Borneo J Pharm* 2021; 4: 311-23.
- Purna Singh A, Shahapur PR, Vadakedath S. Research question, objectives, and endpoints in clinical and oncological research: a comprehensive review. *Cureus* 2022; 14: e29575.
- Burnett T, Mozgunov P, Pallmann P, Villar SS, Wheeler GM, Jaki T. Adding flexibility to clinical trial designs: an example-based guide to the practical use of adaptive designs. *BMC Med* 2020; 18: 352.
- Sverdlov O, Ryznik Y, Wong WK. Opportunity for efficiency in clinical development: an overview of adaptive clinical trial designs and innovative machine learning tools, with examples from the cardiovascular field. *Contemp Clin Trials* 2021; 105: 106397.
- IM. The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Washington, DC: The National Academies Press, 2007. En: <https://doi.org/10.17226/11750>. Institute of Medicine 2007; consultado noviembre 2023.
- Mimenza-Alvarado A.J. Investigación clínica e industria farmacéutica. *Gac Méd Méx* 2023; 159: 91-2.
- Rothenstein JM, Tomlinson G, Tannock IF, Detsky AS. Company stock prices before and after public announcements related to oncology drugs. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1507-12.
- Riechelmann RP, Wang L, O'Carroll A, Krzyzanowska MK. Disclosure of conflicts of interest by authors of clinical trials and editorials in oncology. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4642-7.
- Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2:MR000033.
- Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research out-

- come and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 1167-77.
16. Schott G, Pacht H, Limbach U, Gundert-Remy U, Ludwig WD, Lieb K. The financing of drug trials by pharmaceutical companies and its consequences. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 279-85.
 17. World Medical Association. World Medical Association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. 2004. En: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>; consultado marzo 2024.
 18. Stang A, Hense HW, Jöckel KH, Turner EH, Tramèr MR. Is it always unethical to use a placebo in a clinical trial? *PLOS Medicine* 2005; 2: e72.
 19. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8.
 20. Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001; 104: 2280-8.
 21. Topol EJ. Failing the public health-rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004; 351: 1707-9.
 22. Wolff JE, Wolff B, Thielen M, Hauch H. Adverse events in placebo arms of cancer trials. *Anticancer Res* 2022; 42: 2805-12.
 23. Daugherty C, Ratain M., Emanuel E, Farrell AT, Schilsky R. Ethical, scientific, and regulatory perspectives regarding the use of placebos in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1371-8.
 24. United States Food and Drug Administration: Expanded access to investigational drugs for treatment use. Proposed rules. *Federal Register* 2006; 240: 2-7.
 25. Brownback S. Access, Compassion, Care, and Ethics for Seriously Ill Patients Act (S. 1956). Introduced in the 109th Congress 2005.
 26. Salazar-Guemes C, Murias MA, Traversi L, et al. Análisis de estudios de farmacología clínica de oncología autorizados por Agencia Regulatoria Nacional Argentina 2018 y 2022. *Rev Cientif ANMAT* 2023; 4: 1-8.
 27. Chvetzoff GI, Tannock I.F. Placebo effects in oncology. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 19-29.
 28. Mazzetti P, Silva-Paredes G, Cornejo-Olivas M. Rol del estado en los ensayos clínicos. *Rev Perú Med Exp Salud Publica* 2012; 4: 509-15.
 29. Michon F, Tummers M. The dynamic interest in topics within the biomedical scientific community. *PLoS One* 2009; 4: e6544.