

**“Análisis de la investigación independiente en
ensayos clínicos con medicamentos en el Hospital
Universitari Vall d’Hebron”**

**Tesis doctoral presentada por Inmaculada Fuentes Camps para
optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad
Autónoma de Barcelona**

**Trabajo realizado bajo la dirección de la Dra M^a Antonieta Agustí
Escasany**



Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia

Barcelona, 2015



Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia

La Dra. M^a Antonieta Agustí Escasany, profesora associada del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFICA: Que la presente tesis doctoral, presentada por Inmaculada Fuentes Camps, con título: “Análisis de la investigación independiente en ensayos clínicos con medicamentos en el Hospital Universitari Vall d’Hebron” ha sido realizada bajo su dirección.

Y para que conste a los efectos oportunos, firma el presente certificado en Barcelona, 14 de octubre de 2015.

M^a Antonieta Agustí Escasany



Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia

Memoria presentada por Inmaculada Fuentes Camps para optar al grado de Doctor por la Universitat Autònoma de Barcelona.

El trabajo “Análisis de la investigación independiente en ensayos clínicos con medicamentos en el Hospital Universitari Vall d’Hebron” ha sido realizado en el Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia, Unidad Docente de Vall d’Hebron, bajo la Dirección de la Dra M^a Antonieta Agustí Escasany.

Barcelona, 14 de octubre de 2015.

Doctoranda

Inmaculada Fuentes Camps

AGRADECIMIENTOS

Detrás de la realización de una tesis siempre hay un grupo de personas, sin las cuales, ésta no podría haber sido llevada a cabo.

En concreto, en este proyecto ha sido muy importante el papel de mi directora, Antònia. Gracias por tu predisposición, tus ánimos y tu apoyo. A pesar de las múltiples tareas que tienes encomendadas, siempre has estado ahí.

Probablemente sin ser conscientes, hay compañeros y amigos que han sido fundamentales en que esto tirase adelante.

Gracias a Pilar y Josep M^a, aunque ahora desde más lejos profesionalmente (Hospital Universitari de Bellvitge) pero no personalmente, en sus inicios fueron fundamentales para este proyecto, que nace de la evolución de una larga dedicación a la evaluación de la investigación clínica que se lleva a cabo en el Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH). También gracias a todos los compañeros del Servicio de Farmacología Clínica y la Fundació Institut Català de Farmacologia, y de forma muy especial a Xavier Vidal por sus consejos y ayuda, y a Gloria, Imma y Lola, que han compartido y comparten este camino desde siempre, y continúan haciéndolo.

No puedo dejar de dar las gracias a todo el equipo que compone la Unidad de apoyo del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del HUVH, especialmente de Mireia Tomás y Mireia Navarro, y del personal técnico evaluador de la Comisión Técnica Permanente de ensayos clínicos del CEIC, especialmente de Alexis; ellos con su trabajo y dedicación hacen el día a día más fácil, y a su vez han hecho posible la base de este proyecto.

Finalmente, gracias a mi familia. Gracias a mi madre y mi hermana Eva, por el ánimo constante recibido. Gracias a mi padre que, aunque no está con nosotros, me

transmitió los valores de la responsabilidad y la perseverancia que han forjado los cimientos de mi vida profesional y personal. Y por último, el motor de mi vida, mis hijos, Lidia, Oscar y Hector, y mi marido, Alex. Gracias por vuestra comprensión y amor, habéis sabido entender que la única manera de llegar hasta aquí era respetando el tiempo robado, sin restar un ápice del cariño necesario; gracias de corazón.

ABREVIATURAS

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AIFA	<i>Italian Medicines Agency</i>
ATC	<i>Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System</i>
BDD	Base de datos
BPC	Buena Práctica Clínica
CAIBER	Consortio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red
CAP	Centro de Atención Primaria
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CRO	<i>Contract Research Organization</i>
DCI	Denominación común internacional
EC	<i>Ethics Committee</i>
ECRIN	<i>European Clinical Research Network</i>
EEE	Espacio Económico Europeo
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EMEA	<i>European Medicines Evaluation Agency</i>
EU-CTR	<i>European Clinical Trial Register</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GPRD	<i>General Practice Research Database</i>
HUVH	Hospital Universitari Vall d'Hebron
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
ICMJE	<i>International Committee of Medical Journal Editors</i>
IEC	<i>Independent ethics committee</i>

IP	Investigador principal
IRB	<i>Institutional Review Board</i>
ISCI	Instituto de Salud Carlos III
MSSSI	Ministerio de Sanidad, Seguridad Social e Igualdad
NHS	<i>National Health Service</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NIHR	<i>National Institute for Health Research</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
RD	Real Decreto
REec	Registro Español de Estudios Clínicos
SCEI	Unidad de soporte al CEIC
SIC-CEIC	Sistema de comunicación entre los CEIC en España
UE	Unión Europea
VHC	Virus de la hepatitis C
VHIR	Vall d'Hebron Institut de Recerca
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS	7
ABREVIATURAS	9
ÍNDICE GENERAL.....	11
INTRODUCCIÓN	15
El ensayo clínico	15
El ensayo clínico controlado	17
Desarrollo de los medicamentos: fases de desarrollo.....	20
Aspectos éticos de la investigación clínica	23
Los principios de la bioética y los códigos éticos	23
Comités éticos	25
Marco legislativo de la investigación clínica.....	27
Directiva Europea 2001.....	28
Registro público de ensayos clínicos.....	30
Promoción no comercial de los ensayos clínicos con medicamentos	32
Dificultades de la investigación no comercial	34
Impacto de la Nueva Directiva sobre la investigación no comercial.....	36
Iniciativas que tienen el objetivo de apoyar la investigación no comercial.....	38
Iniciativas globales europeas.....	38
Iniciativas de algunos países europeos	39
Iniciativas en España.....	40
El Hospital Universitario Vall d'Hebron	42
La investigación clínica en el HUVH.....	42
OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	45
Hipótesis	45
Objetivos	47
MATERIAL Y MÉTODOS.....	49
Diseño del estudio	49
Criterios de selección de los ensayos clínicos	49
Método para la recogida de datos	49
Variables del estudio	52
Características generales del ensayo clínico	52
Características de los tratamientos evaluados en el ensayo clínico	53
Población del ensayo clínico.....	55
Variable principal o variables principales definidas en el ensayo clínico	55

Otras variables del ensayo clínico.....	56
Variables del proceso de evaluación del CEIC del HUVH	56
Variables del seguimiento de los ensayos clínicos identificadas en la BDD del CEIC del HUVH	56
Variables del registro de los ensayos clínicos	57
Variables relacionadas con la difusión de los resultados.....	57
Variables relacionadas con los resultados de los ensayos clínicos controlados incluidos en los resúmenes de las publicaciones realizadas en revistas sometidas a proceso de revisión por pares	57
Otras variables del estudio y su definición	58
Consideraciones éticas	59
Análisis estadístico	60
RESULTADOS.....	61
Estudios clínicos que no eran ensayos clínicos con medicamentos	62
Ensayos clínicos con medicamentos	63
Ensayos clínicos con medicamentos presentados de forma duplicada al CEIC del HUVH	63
Ensayos clínicos con medicamentos presentados para evaluación del CEIC del HUVH....	64
Ensayos con evaluación cancelada previa a la obtención del dictamen del CEIC	66
Ensayos clínicos con medicamentos evaluados por el CEIC del HUVH.....	67
Ensayos con dictamen desfavorable en la evaluación por el CEIC del HUVH.....	69
Ensayos clínicos con medicamentos aprobados por el CEIC del HUVH	71
Características generales de los ensayos aprobados.....	71
Tratamientos experimentales evaluados en los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH.....	84
Variables principales evaluadas en los ensayos aprobados	88
Registro EU-CTR de los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH.....	91
Registro en ClinicalTrials.gov de los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH.....	93
Desarrollo o ejecución de los ensayos clínicos con medicamentos aprobados por el CEIC del HUVH	95
Datos sobre el inicio de los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH	95
Datos sobre la finalización de los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH.....	97
Datos sobre el seguimiento de los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH	98
Difusión de los resultados de los ensayos clínicos con medicamentos aprobados por el CEIC del HUVH	99
Características de los ensayos clínicos con medicamentos publicados.....	101

Registro de los ensayos publicados	106
Resultados de los ensayos clínicos con medicamentos de diseño controlado incluidos en los resúmenes de las publicaciones	107
DISCUSIÓN	111
Proceso de evaluación de los ensayos clínicos con medicamentos	112
Características de los ensayos aprobados	115
Registro de los ensayos clínicos.....	120
Desarrollo de los ensayos clínicos con medicamentos aprobados	122
Difusión de los resultados de los ensayos clínicos	124
Resultados de los ensayos clínicos controlados publicados	128
Reflexiones finales	130
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	133
CONCLUSIONES	137
BIBLIOGRAFÍA.....	141
ANEXO I	151
Cuestionario estandarizado de los ensayos clínicos.....	151
ANEXO II	159
Dictamen del CEIC del HUVH del presente estudio.....	159
ANEXO III	161
Fármacos/principios activos evaluados en el grupo experimental de los ensayos aprobados	161
ANEXO IV.....	177
Citas bibliográficas de los ensayos clínicos aprobados publicados.....	177

INTRODUCCIÓN

El ensayo clínico

El ensayo clínico controlado es el método universalmente reconocido como el más adecuado para investigar la relación de causalidad entre una intervención y un efecto observado sobre la salud de las personas.

"Ensayo clínico controlado", o simplemente "ensayo clínico" son los nombres que se atribuyen al estudio epidemiológico de tipo experimental que permite investigar, con la máxima fiabilidad científica conocida en la actualidad, la relación de causalidad entre la exposición a un factor y el efecto observado.

Tanto es así que los resultados de un ensayo clínico controlado nos permiten investigar esa relación, aunque se desconozca en gran parte mediante qué mecanismos de acción sobre la fisiología humana se hayan podido producir. El potencial de esta herramienta para investigar el efecto de las intervenciones terapéuticas sobre la salud de las personas explica el interés que despierta, no solamente en la comunidad científica y médica, sino en el conjunto de la sociedad. Para cualquier profesional sanitario resulta imprescindible conocer la esencia, científica, metodológica y ética, en la que se basa un ensayo clínico controlado.

Desde una perspectiva histórica, ha transcurrido sólo unas décadas desde la irrupción en la sociedad del ensayo clínico como método para evaluar los resultados de las intervenciones sanitarias. Se suele citar como primer ensayo clínico publicado(1) el experimento que el Medical Research Council británico (*Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis*) llevó a cabo para evaluar el efecto beneficioso de la estreptomycin en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y dio a conocer en 1948.

A partir de ese momento su uso se fue extendiendo ampliamente en la comunidad científica internacional; no obstante, se centró principalmente en la evaluación de los efectos de los medicamentos, y no tanto en la evaluación de otros tipos de

intervenciones sanitarias de carácter terapéutico. Hace ya unas décadas, en 1972, Archie Cochrane publicó un libro(2) en el que planteó la reflexión sobre la necesidad de evaluar la efectividad y la eficiencia de los servicios sanitarios: los sistemas nacionales de salud deberían extender la utilización del ensayo clínico con el objetivo de evaluar todas las intervenciones sanitarias y basarse en esos resultados para promover su mayor eficiencia, permitir la óptima distribución de los recursos y, por tanto, intentar asegurar su equidad. Entre las intervenciones terapéuticas en las que puede ser útil esta herramienta, además de la evaluación de los medicamentos, también se debe incluir la evaluación de los efectos de los productos sanitarios, terapias nutricionales, técnicas quirúrgicas, intervenciones psicológicas o educativas, entre otras.

Ante todo, hay que tener en cuenta que además de la “definición conceptual o metodológica” de ensayo clínico (sinónimo de ensayo clínico controlado o comparativo: experimento planificado que pone a prueba una hipótesis de trabajo específica, con el objetivo de evaluar la eficacia de determinadas intervenciones, en el que la asignación a cada una de las intervenciones se realiza al azar o de forma aleatoria), también existe la “definición legal”. Según la legislación de ensayos clínicos con medicamentos en España(3,4), se entiende por ensayo clínico toda investigación efectuada en seres humanos, con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos, y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

Esto es relevante, porque en la investigación clínica con medicamentos, la regulación incluye dentro de la definición estudios en los que no existe grupo comparativo, o bien estudios en los que evaluándose más de una intervención, la asignación a cada una de ellas no se realice de forma aleatoria, y aún en estos casos estamos ante un ensayo clínico.

Así mismo, legalmente se define como medicamento en investigación la forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como

referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado(3).

El ensayo clínico controlado

Cuando nos referimos a ensayo clínico controlado, el grupo control es el grupo de pacientes que recibe un tratamiento de referencia destinado a servir de comparación con el tratamiento en estudio.

La selección del diseño del estudio se debe realizar en base a los objetivos del ensayo clínico y a las condiciones en que éste se desarrollará en la práctica(5,6).

El ensayo con grupos paralelos es el más comúnmente utilizado y puede ser aplicable en la mayoría de situaciones, y en él los pacientes son asignados a uno u otro grupo de intervención y todas las intervenciones coinciden en el tiempo. Este diseño es el más aceptado y recomendado por las autoridades sanitarias para la realización de los ensayos clínicos que supondrán la base para el registro de fármacos.

En el ensayo clínico con grupos cruzados ambas intervenciones en estudio (experimental y control) se administran a cada sujeto en periodos sucesivos, habitualmente determinados aleatoriamente, y separados por un periodo de lavado sin tratamiento o con placebo para eliminar la influencia de una intervención administrada previamente, lo que permite a cada sujeto ser su propio control. Este diseño sólo es aceptable en determinadas condiciones.

Así mismo, también existe el ensayo secuencial, en el que el número de sujetos a incluir en el ensayo no está predeterminado de antemano y el análisis de las observaciones se realiza a medida que se dispone de ellas. Este diseño se utiliza con baja frecuencia.

Así mismo, en un mismo ensayo se pueden incluir combinaciones de factores o intervenciones con la finalidad de poder analizar las interacciones entre ellos; se trata del ensayo factorial, que puede ser así mismo de diseño paralelo o cruzado.

Los distintos tipos de diseño de un ensayo clínico tienen diferentes ventajas e inconvenientes, y la selección de uno u otro depende, entre otros factores, de la evolución natural de la enfermedad que se evalúa, el tipo de variable de interés, el efecto del tratamiento y la variabilidad intraindividual e interindividual.

La asignación aleatoria es la característica definitoria de los ensayos clínicos controlados, y tiene como finalidad reducir al mínimo los posibles sesgos de selección, evitando la posible manipulación consciente o inconsciente de los investigadores o los propios pacientes, permitiendo una distribución homogénea de las características basales de los sujetos en el grupo experimental y control. Este proceso reduce las diferencias entre los grupos comparados, tanto en la distribución de las variables pronósticas conocidas como entre aquellas que, sin saberlo, pueden condicionar la evolución y el pronóstico de las enfermedades.

Según el objetivo que persiga el ensayo clínico, puede compararse un tratamiento activo con otro tratamiento activo o inactivo (placebo), o con ningún tratamiento.

En determinadas circunstancias, y principalmente por razones científicas, es recomendable incluir un grupo tratado con placebo en un ensayo clínico. De forma genérica, en los ensayos clínicos que evalúan medicamentos, se define placebo como forma farmacéutica con el mismo aspecto que el fármaco que se evalúa en el ensayo, pero que no contiene sustancia farmacológicamente activa. El uso del placebo en el grupo control sólo está justificado en determinadas situaciones.

Esta decisión no plantea dudas éticas en las situaciones en las que no se dispone de ningún tratamiento aceptado para la enfermedad que es objeto de estudio y el fármaco que se investiga puede ser el primero que demuestre su eficacia, o en aquellas en las que el fármaco investigado es el único tratamiento aceptado para dicha enfermedad, pero no ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos. Es

importante aclarar que las situaciones descritas previamente no siempre están delimitadas con precisión, y esto puede conducir de nuevo a controversias sobre la adecuación ética de la administración de placebo en el grupo control de un ensayo clínico. Pero en la práctica, se debe tener en cuenta que muchos ensayos clínicos se realizan con la finalidad de obtener la aprobación del registro de un medicamento, y en ocasiones los propios organismos reguladores requieren información sobre ensayos comparados con placebo para aprobar el registro de algunos fármacos(5,7).

La selección de un tratamiento activo para el grupo control debería responder al mejor tratamiento existente para la situación clínica que plantea el ensayo. Este tratamiento no siempre es fácil de establecer. En muchas ocasiones no existe sólo un posible tratamiento de referencia, a veces éste es una referencia histórica, otras es el recomendado por un grupo de expertos, y en otras se plantea como tratamiento control el tratamiento habitual al que se añade un placebo.

En la etapa del desarrollo de un nuevo fármaco es indispensable una comparación metodológicamente rigurosa entre el nuevo tratamiento o tratamiento experimental y el tratamiento de referencia para poder definir el perfil de eficacia y seguridad de un nuevo medicamento. En ocasiones, las autoridades que regulan el registro y comercialización de nuevos fármacos no exigen la realización de estos estudios, pero sí de estudios comparativos con placebo.

Otra característica del diseño que puede incorporar el ensayo clínico controlado con medicamentos es el enmascaramiento, procedimiento fundamental para reducir al máximo la subjetividad inherente a la medición de la mayoría de variables relacionadas con la salud, y específicamente en el desarrollo de un ensayo clínico controlado. El enmascaramiento puede tener un impacto diferente según afecte al paciente o sujeto del ensayo, al investigador o evaluador de la respuesta o a la persona responsable del análisis de los resultados. Cuando sólo el paciente o sujeto desconoce la intervención que recibe se debe especificar como ensayo con diseño simple ciego, si además afecta al médico o evaluador de la respuesta se trata de un diseño doble ciego, y si se añade a ambos el cegamiento o enmascaramiento del

responsable del análisis, se trataría de un diseño triple ciego. En ocasiones no es posible cegar a los dos primeros, y en ese caso nos referimos a un ensayo abierto con evaluación ciega por terceros.

El carácter ciego del ensayo no está indicado si implica riesgos innecesarios para el sujeto, si puede perjudicar la relación médico/paciente, cuando no es posible disponer de una formulación galénica adecuada, y si los efectos farmacológicos permiten identificar fácilmente al menos uno de los fármacos estudiados.

Desarrollo de los medicamentos: fases de desarrollo

Los ensayos clínicos con medicamentos se clasifican según la fase de desarrollo de los mismos.

En una primera etapa preclínica, los nuevos fármacos son evaluados mediante el estudio de sus propiedades fisicoquímicas y el de su toxicidad en animales de experimentación. Esta etapa es necesaria para iniciar la investigación en seres humanos. En una segunda etapa, los efectos de los nuevos fármacos son evaluados mediante diferentes estudios (ensayos clínicos en fases I, II, III y IV) que siguen metodologías diferentes.

Para la autorización de comercialización de un nuevo medicamento, las autoridades reguladoras evalúan los resultados de los ensayos clínicos en fases I, II, y III.

La historia ha acumulado muchas experiencias sobre la experimentación con medicamentos que aconsejan prudencia antes de poder afirmar que es recomendable utilizar un medicamento determinado para resolver un problema de salud determinado(8). Para llegar a la autorización de comercialización siempre va a ser necesario pasar por las diferentes etapas, que suponen periodos de tiempo prolongados. A pesar de los avances tecnológicos de las últimas décadas, la verificación científica de una hipótesis sobre el efecto beneficioso de un posible nuevo fármaco no se puede probar de manera inmediata, y generalmente se requiere aproximadamente una década(6). El camino se inicia con la identificación

fisicoquímica de una molécula con potencial interés en terapéutica y finaliza con la interpretación de los resultados de ensayos clínicos controlados sobre sus posibles efectos beneficiosos en pacientes. Estos pasos se establecen por el propio método científico que requiere la comprobación sucesiva de las hipótesis que se van planteando, así como por el cumplimiento de los requisitos legales y administrativos establecidos en cada uno de estos pasos, que tienen como principal objetivo evitar los riesgos para la salud y la violación de los principios éticos fundamentales. En la actualidad, todos los países disponen de instituciones responsables de la autorización de la comercialización de nuevos fármacos en su territorio, así como de la investigación clínica que se realiza previa a la solicitud de comercialización. En España esta responsabilidad recae en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y para los medicamentos para los que se solicita la comercialización en el entorno europeo es la Agencia Europea del Medicamento (*European Medicine Agency, EMA*).

En primer lugar, es necesario describir con exactitud las propiedades que caracterizan a una molécula y que son de especial interés para el desarrollo de su estudio farmacológico. Se debe conocer la información de carácter fisicoquímico, sus propiedades farmacocinéticas básicas y sus propiedades farmacodinámicas. El proceso de desarrollo se inicia después de una profunda selección entre miles de moléculas, y con la elegida se lleva a cabo la investigación preclínica, que incluye la evaluación de sus efectos en animales de experimentación, con el objetivo principal de producir información sobre los posibles efectos tóxicos en diferentes especies de animales, además de estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Con esta información limitada la autoridad sanitaria competente autoriza los primeros estudios clínicos en humanos o ensayos clínicos en fase I, que suponen la exploración inicial de la seguridad y la exposición al fármaco estudiado en humanos, preservando al máximo la seguridad de los participantes en el estudio, pero al tiempo procurando obtener de la forma más precoz posible la información crítica sobre seguridad para evitar efectos tóxicos en los estudios posteriores. En ellos se incluye un número limitado de sujetos, de forma general no incluyen grupo control, y tienen como objetivos principales obtener información sobre la tolerabilidad y la

farmacocinética; y en algunos se evalúa de forma preliminar la actividad del fármaco. Existen diversos documentos regulatorios que establecen los requisitos que son esenciales antes de empezar los estudios de fase I(9,10).

Los ensayos clínicos de fase I se realizan habitualmente en voluntarios sanos, excepto cuando se evalúan fármacos muy tóxicos, como los antineoplásicos, porque, por motivos éticos obvios, se considera más adecuado realizarlos en pacientes con cáncer en los que ya hayan fracasado los tratamientos más eficaces conocidos.

Uno de los aspectos clave en el diseño de los estudios de fase I de primera administración en el ser humano es la selección de la dosis inicial y el escalado de dosis a utilizar.

Los estudios de bioequivalencia son un tipo de ensayo clínico en fase I, realizados en voluntarios sanos, en los que el objetivo principal consiste en investigar si diferentes especialidades farmacéuticas que contienen el mismo fármaco dan lugar a una misma biodisponibilidad y un efecto farmacológico semejante. En estos casos sí que se incluye grupo control. La mayoría de las legislaciones admite que la bioequivalencia sea establecida por similitud farmacocinética (comparando las diferentes curvas de concentraciones plasmáticas en el tiempo) y no mediante la comparación de su eficacia mediante los resultados de un ensayo controlado propiamente dicho.

Los ensayos clínicos en fase II se llevan a cabo en pacientes, y tienen como objetivo principal determinar la dosis de fármaco que va a ser utilizada en fases posteriores. Para ello, estudian principalmente las propiedades farmacodinámicas, pero también generan información farmacocinética y sobre los efectos tóxicos. Los ensayos clínicos en fase II incluyen un número superior de pacientes que los anteriores y no siguen obligatoriamente una metodología específica; pueden tener diseños muy diversos, incluyendo una sola rama o brazo de tratamiento, dos o más brazos, e incluso pueden incluir un grupo comparador con placebo. Para éstos también

existen documentos regulatorios que sirven de guía para la realización de estos estudios(5,11).

Con la información acumulada de los ensayos en fase I y II, se inicia la última fase de desarrollo del medicamento necesaria para completar el dossier que se presentará a las autoridades sanitarias para la autorización de la comercialización de un nuevo fármaco, los ensayos clínicos en fase III. En ellos se debe demostrar la eficacia del fármaco en el tratamiento de una patología determinada. Estos ensayos, al contrario que lo que sucedía en las fases anteriores, siguen una metodología bien establecida, la de los ensayos clínicos controlados, y en ellos se reúne información procedente de un elevado número de pacientes.

No obstante, una vez obtenida la autorización de comercialización de un nuevo fármaco, no desaparece la necesidad de generar más información sobre los efectos de ese fármaco; a pesar de que en los ensayos clínicos de fase III los efectos del nuevo fármaco se han evaluado en un elevado número de pacientes, resta por comprobar sus efectos en la práctica real, así como los efectos indeseados que por su baja o muy baja incidencia no se hayan detectado previamente, y que podrían ser graves. Así mismo, es frecuente que pueda considerarse necesario el estudio de posibles nuevas indicaciones del fármaco previamente no estudiadas o que pueda resultar útil comprobar si en una determinada población, muy diferente a la que fue estudiada en los ensayos clínicos en fase III, se consiguen los mismos resultados que en esos ensayos clínicos. El estudio de los efectos de los fármacos ya comercializados se lleva a cabo mediante ensayos clínicos en fase IV. En esta fase es posible, de nuevo, utilizar diseños diferentes al del ensayo clínico controlado.

Aspectos éticos de la investigación clínica

Los principios de la bioética y los códigos éticos

Existen diferentes códigos éticos que orientan sobre los principios fundamentales que deberían ser considerados en cualquier investigación clínica, como en los ensayos clínicos con medicamentos.

Los códigos éticos considerados históricos(12–14) fueron elaborados a partir de la Segunda Guerra Mundial como consecuencia de diferentes episodios desgraciados de experimentación en humanos que pusieron de manifiesto la necesidad de regular de alguna manera la investigación clínica.

Desde su primera elaboración en 1964, la Declaración de Helsinki ha sido sometida a múltiples revisiones. El cumplimiento de la misma en los ensayos clínicos no siempre ha sido el deseable, y alguno de sus principios en sus actualizaciones posteriores ha sido ampliamente criticado. En 2013 se ha publicado la última revisión de la Declaración de Helsinki que reemplaza a todas las versiones anteriores(14).

El Informe Belmont(15), escrito en 1979, se elabora para establecer los principios éticos y orientaciones para la protección de sujetos humanos en la experimentación. En este informe se definen tres de los principios básicos de la bioética (autonomía, beneficencia y justicia).

Más recientemente, en 1997 se aprueba el Convenio de Oviedo(16), convenio para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, en el que también se incorpora un capítulo dedicado a la experimentación científica.

Toda investigación clínica debería respetar los principios básicos de la bioética (autonomía, no-maleficencia, justicia y beneficencia), y principalmente aquellos que son considerados de primer nivel: el principio de justicia y el de no-maleficencia.

La obtención del consentimiento informado del sujeto antes de su inclusión en un ensayo clínico es la aplicación práctica de uno de los principios básicos de la bioética (autonomía) y también un requisito de algunas legislaciones en materia de investigación clínica(3,4).

Comités éticos

La participación de los sujetos en la investigación clínica lleva implícita un riesgo, ya que ésta se basa en hipótesis que surgen, o deberían surgir, a partir de una incertidumbre. De este modo, para considerar un ensayo clínico éticamente correcto, debe de ser al mismo tiempo correcto desde el punto de vista metodológico: no sería ético someter a un sujeto a un riesgo por participar en un ensayo clínico que no permitiera obtener resultados válidos. Para poder realizar una evaluación científica y ética de una propuesta de investigación clínica antes de su ejecución, algunos de los códigos éticos ya incorporan la necesidad de que un comité independiente realice una evaluación previa. La Declaración de Helsinki(13) incorpora desde su primera versión un artículo específico respecto a esta cuestión, que por supuesto se ha mantenido en las siguientes actualizaciones hasta la actualmente vigente. Así mismo, el Convenio de Oviedo(16) apunta en el capítulo dedicado a la investigación científica esta necesidad, y el Informe Belmont(15) establece la evaluación de los riesgos de la investigación por un comité de revisión.

Los comités de revisión son referidos con diferentes nombres según el lugar geográfico donde hayan sido creados, generalmente por documentos regulatorios que desarrollan sus responsabilidades. En Estados Unidos de América generalmente son conocidos como *Institutional review board* (IRB) o *Independent ethics committee* (IEC), en Europa son habitualmente referidos como *Ethics committee* (EC) y en España como Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).

Los CEIC son los comités encargados de ponderar los aspectos metodológicos, éticos y legales de los protocolos de ensayos clínicos propuestos, así como hacer una valoración de los beneficios y riesgos(6).

En 1995 en la Conferencia Internacional de Armonización (*International Conference on Harmonisation*, ICH), la Unión Europea junto con Japón y Estados Unidos consiguió llegar a consensuar una guía común de normas de Buena Práctica Clínica (BPC) que deben cumplir los ensayos clínicos que se presenten como base para la autorización de medicamentos en dichas áreas geográficas. Este documento de

consenso fue aprobado por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (actual *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) de la EMA(17).

De acuerdo con dicho documento, la BPC se define como una norma internacional de calidad científica y ética dirigida al diseño, registro y redacción de informes de los ensayos clínicos en los que participan seres humanos. El cumplimiento de estas normas tiene como objetivo garantizar públicamente la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en el estudio y asegurar la credibilidad de los datos obtenidos en un ensayo clínico. Entre sus principios se incluye que un ensayo debería ser llevado a cabo conforme al protocolo que ha recibido previamente la aprobación u opinión favorable de un comité ético independiente (IRB/IEC); así como se definen cuáles son sus responsabilidades, composición, funciones, actividades, procedimientos y documentos.

En España, las principales disposiciones contenidas en el Real Decreto 223/2004 hacen referencia, entre otras, a las atribuciones de los CEIC; a las que también se hace referencia en regulaciones publicadas con posterioridad(4).

En este Decreto(3) se establece que, respecto a los ensayos clínicos, el CEIC correspondiente evaluará el protocolo, el manual del investigador y el resto de la documentación que acompañe a la solicitud y emitirá su dictamen tomando en consideración, en particular, las siguientes cuestiones:

- a) La pertinencia del ensayo clínico, teniendo en cuenta el conocimiento disponible.
- b) La pertinencia de su diseño para obtener conclusiones fundamentadas con el número adecuado de sujetos en relación con el objetivo del estudio.
- c) Los criterios de selección y retirada de los sujetos del ensayo, así como la selección equitativa de la muestra.
- d) La justificación de los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con los beneficios esperables para los sujetos del ensayo, para otros pacientes y para la comunidad, teniendo en cuenta el principio de protección de los sujetos del ensayo.
- e) La justificación del grupo control (ya sea placebo o un tratamiento activo).

- f) Las previsiones para el seguimiento del ensayo.
- g) La idoneidad del investigador y de sus colaboradores.
- h) La idoneidad de las instalaciones.
- i) La idoneidad de la información escrita para los sujetos del ensayo y el procedimiento de obtención del consentimiento informado, y la justificación de la investigación en personas incapaces de dar su consentimiento informado.
- j) El seguro o la garantía financiera previstos para el ensayo.
- k) Las cantidades y, en su caso, previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos del ensayo y los aspectos relevantes de cualquier acuerdo entre el promotor y el centro, que han de constar en el contrato.
- l) El plan previsto para el reclutamiento de los sujetos.

Por supuesto, estos ensayos clínicos deben llevarse a cabo con el mayor respeto a los derechos fundamentales de los pacientes. Los CEIC juegan un papel crucial en la evaluación tanto ética como metodológica de los protocolos de investigación de los ensayos clínicos. De hecho, existe una relación muy estrecha entre las cuestiones metodológicas y éticas relacionadas con la investigación clínica. No es éticamente aceptable un protocolo de investigación mal diseñado. Cualquier esfuerzo investigador tiene que cumplir unas exigencias metodológicas mínimas para poder responder las preguntas que plantea. En este sentido, el principio de incertidumbre/*equipoise* es científica y éticamente fundamental para llevar a cabo ensayos clínicos controlados(18).

Marco legislativo de la investigación clínica

Como ya se ha ido apuntando en apartados anteriores, la realización de ensayos clínicos con medicamentos está regulada por diferentes organismos nacionales e internacionales.

En Europa, el organismo responsable de la regulación de los medicamentos es la *EMA*, anteriormente llamada Agencia europea de evaluación de medicamentos (*European Medicines Evaluation Agency*, EMEA)(19), que depende de la Dirección General de Salud y Seguridad Alimentaria de la Unión Europea (inicialmente

dependiente de la Dirección General de Industria) y de la Comisión Europea. No obstante, hasta la publicación de la Directiva europea de 2001(20), son los Estados Miembros los que retienen las competencias de la regulación de ensayos clínicos. Así mismo, la ICH(21) es un organismo que elabora documentos técnicos que sirven como directrices para la investigación y desarrollo de nuevos fármacos. Las agencias reguladoras de los medicamentos en Estados Unidos y Europa, *Food and Drug Administration* (FDA) y EMA, han aceptado las normas de la ICH como base para la elaboración de los ensayos clínicos con medicamentos.

También es importante destacar la existencia de un comité científico asesor de la EMA, que entre otras, tiene como funciones la elaboración de documentos guía para la investigación clínica de medicamentos en distintas situaciones o patologías, el CHMP.

En España, hasta mayo del 2004, la investigación clínica con medicamentos ha estado regulada por el título III de la *Ley 25/1990* de 20 de diciembre *del Medicamento*(22) desarrollada por el *Real Decreto 566/1993* de 16 de abril por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos(23), que posteriormente, tras la constitución de la Agencia Española del Medicamento (actualmente AEMPS) fue desarrollada por la Circular número 15/2001(24).

Directiva Europea 2001

A pesar de lo anteriormente expuesto, las normas que habían regulado los ensayos clínicos en los distintos países europeos en las últimas décadas del siglo XX tenían particularidades o diferencias que dificultaban la utilización de criterios comunes para la realización de los estudios multicéntricos en Europa.

Por ello, en el 2001 se desarrolló y publicó la Directiva 2001/20/CE(20) con el objetivo, entre otros, de simplificar y armonizar las disposiciones administrativas relativas a los ensayos clínicos multicéntricos. Con esta directiva se pretendió dar un impulso a la investigación clínica europea, reduciendo el plazo necesario para iniciar los ensayos clínicos multicéntricos. Las disposiciones recogidas en esta directiva

obligaron a que fuesen adaptadas y publicadas en los Estados miembros antes del 1 de mayo de 2003, y se pusieran en funcionamiento no más tarde del 1 de mayo de 2004.

Algo más tarde de lo que se estableció en la Directiva europea, en febrero de 2004, se adaptó y publicó la nueva regulación de la investigación clínica con medicamentos en España, a través del Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos, que entraría en vigor el 1 de mayo de 2004(3).

Las principales disposiciones contenidas en el Real Decreto (RD) hacen referencia, entre otras, a consideraciones generales y principios básicos de los ensayos clínicos con medicamentos, así como las responsabilidades del promotor del ensayo, investigador y monitor, las atribuciones de los CEIC, las Comunidades Autónomas y la AEMPS.

Hay que destacar que entre las disposiciones recogidas, inicialmente en la Directiva europea y desarrolladas en el RD 223/2004, se incluyeron diversas cuestiones novedosas relacionadas con el funcionamiento de los Comités éticos, especialmente en referencia a los ensayos clínicos multicéntricos. Respecto a las regulaciones anteriores, aparece la necesidad de un dictamen único del Comité ético por cada Estado Miembro de la Unión Europea, así como un plazo fijo de emisión del dictamen único. En España esto supone la generación de una nueva denominación referente a los CEIC, en donde el comité responsable de la emisión del dictamen único de un ensayo clínico multicéntrico en España pasa a denominarse CEIC de referencia, y el resto de CEIC de los centros que también participan en el ensayo pero que no tienen esa responsabilidad, serán referidos como CEIC implicados. Así mismo, también se establece, por trasposición de la Directiva europea, un plazo fijo de emisión de la autorización o denegación de la autoridad reguladora competente, la AEMPS en España. Por estas importantes modificaciones respecto al decreto vigente desde 1993 a 2004, se desarrolla un sistema de comunicación entre los CEIC en España (SIC-CEIC), así como un sistema telemático de presentación de solicitudes de evaluación de ensayos clínicos con medicamentos por parte de los

promotores de los mismos a la AEMPS (Portal de ensayos clínicos de la AEMPS)(25). Para poder desarrollar de forma más exhaustiva esta nueva regulación en España, la AEMPS publica en 2004 el documento de “Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano a partir del 1 de mayo de 2004”, que sufrirá posteriormente diversas actualizaciones hasta la última publicada en mayo de 2008, que es la actualmente vigente(26).

Es importante destacar, que la necesidad de articular la organización del funcionamiento de los CEIC establecida por la Directiva europea y traspuesta por el RD 223/2004 en España para emitir un dictamen único del CEIC por Estado Miembro ha complicado y aumentado el trabajo de los CEIC, especialmente cuando actúan como CEIC de referencia(27).

Registro público de ensayos clínicos

El ensayo clínico controlado correctamente diseñado y ejecutado es el diseño de estudio clínico que genera el nivel de evidencia más alto, dando lugar a un conocimiento respecto a la estrategia terapéutica evaluada que permite su aplicación en la práctica clínica. No obstante, esta premisa no tiene ningún significado si los resultados del mismo no son publicados. Es bien conocido que en muchas ocasiones esto es así, y que tan sólo la mitad de los ensayos clínicos realizados en las últimas décadas del siglo XX fueron publicados y, de ellos, un número considerable no está disponible en MEDLINE(28). Esto ocurre especialmente cuando los resultados del ensayo son “negativos”, es decir, cuando no se demuestran la hipótesis que se ponía a prueba, ya sea porque no se han detectado diferencias significativas entre las estrategias terapéuticas evaluadas o bien cuando los resultados son desfavorables al nuevo fármaco evaluado. No siempre debemos considerar que la decisión de no publicar los resultados de un ensayo negativo depende del promotor, ya que en estos casos es más difícil que los editores de las revistas médicas permitan su publicación, y si son aceptados, éstos tardan más tiempo en ser publicados(29,30). El sesgo de publicación (por la falta de publicación de los ensayos clínicos con resultados negativos) puede llevar a la toma

de decisiones clínicas erróneas(18,31). Aunque en ello no sólo influye la falta de publicación de los ensayos negativos, sino que también puede ocurrir porque un ensayo “positivo” se publique en más de una ocasión, aunque de formas diferentes(32).

Estos han sido algunos de los motivos que llevaron, en 2004, al Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE)) a establecer la obligación de registrar todos los ensayos clínicos antes de su publicación definitiva en revistas biomédicas. El registro se debe realizar en bases de datos públicas, de acceso gratuito y fácil, tanto para autores, investigadores y agencias reguladoras, como para el público en general. Esta iniciativa tiene como objetivo principal mejorar la credibilidad de los trabajos finalmente publicados, no sólo porque pone en evidencia los que no se llegan a publicar, sino porque también permite conocer la metodología empleada, los resultados y la información científica generada, y su acceso permite que sean analizados por la comunidad científica internacional(28,33–37). Así mismo, pueden aportar mejoras en cuestiones éticas, como el acceso a información no publicada sobre riesgos y efectos adversos, y por tanto contribuir a evitar daños a pacientes, así como evitar la duplicidad de investigaciones y el sesgo de publicación(38). Aunque está claro que para conseguir estas ventajas los registros deben cumplir una serie de requisitos.

Uno de los registros más utilizados es el ClinicalTrials.gov, desarrollado por la FDA y por el Instituto Nacional de Salud (*National Institutes of Health*, NIH), que entró en funcionamiento en el año 2000. En él se registran tanto estudios clínicos de intervención como estudios clínicos observacionales, y entre los ensayos clínicos, tanto los de fases iniciales, como ensayos clínicos con y sin grupo control(34). En este registro hay actualmente más de 195.000 estudios registrados que involucran a más de 190 países(39).

En Europa, la Directiva de 2001(20) introdujo la exigencia de crear un registro de todos los ensayos clínicos de intervención con medicamentos de uso humano llevados a cabo en los Estados miembros de la Unión Europea (UE) o del Espacio

Económico Europeo (EEE). Este registro, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) parte de la base de datos EudraCT que se puso en marcha el 1 de mayo de 2004 en respuesta a la Directiva, y ha sido supervisado por la EMA. Inicialmente fue creado como un registro confidencial y accesible sólo a las agencias y organismos reguladores que proporcionan fondos para la investigación(36); no obstante desde septiembre de 2011 ha sido considerado como registro primario por la Organización Mundial de la Salud (OMS)(40). En el registro EU-CTR se publican los ensayos clínicos con medicamentos, de fase II a IV en adultos o de cualquier fase en población pediátrica, que se llevan a cabo en la UE o EEE iniciados a partir del 1 mayo de 2004, y por tanto su publicación requiere la aprobación de las autoridades competentes de los países donde se llevan a cabo.

Promoción no comercial de los ensayos clínicos con medicamentos

El promotor de un ensayo clínico es el individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y/o financiación de un ensayo clínico(3,20).

Es bien conocido que el coste del desarrollo de un nuevo fármaco es tan elevado, se ha llegado a calcular en más de 800 millones de dólares(41), que no resulta difícil entender que en la mayoría de los ensayos clínicos con medicamentos el promotor sea la industria farmacéutica. En diferentes publicaciones de algunos países europeos se establece que entre el 80 y 90% de los ensayos clínicos que se realizan son de promoción comercial(42–46), mientras que en algunos este porcentaje es inferior al 70%(47). No obstante, el desarrollo cada vez más generalizado de los ensayos clínicos no se asocia a una mayor producción de conocimiento científico útil para responder a las preguntas sobre la terapéutica de los principales problemas de salud de la población. Los intereses de la industria farmacéutica tienen otro objetivo, que es principalmente el de conseguir la comercialización del nuevo fármaco y obtener el posicionamiento del mismo en el mercado para conseguir el máximo beneficio económico por sus ventas una vez está en el mercado.

La legislación de la mayoría de países garantiza unas mínimas condiciones metodológicas y éticas para la realización de ensayos clínicos pero está esencialmente pensada para que la industria farmacéutica pueda ejercer su labor investigadora y pueda acumular la información necesaria para que sus productos obtengan el permiso de registro. No obstante, este marco legal permite, por ejemplo, el uso del placebo para tratar a los pacientes incluidos en los grupos de control de ensayos clínicos que evalúan el uso de fármacos en ciertas patologías. Parece inevitable que, tanto este desarrollo legislativo, como la necesidad del cumplimiento de la BPC, los elevados costes y la compleja logística de la investigación clínica, pueda limitar a la industria farmacéutica la realización de los ensayos clínicos controlados con medicamentos(48).

Además se apunta que, aunque la calidad metodológica y el desarrollo de los ensayos comerciales y no comerciales pueden ser comparables, los ensayos patrocinados por la industria farmacéutica pueden tener mayor probabilidad de producir resultados favorables para el tratamiento experimental objeto de la investigación(49). Esto se puede explicar, entre otros motivos, por la selección del grupo control (que es un placebo con frecuencia), la estrategia estadística (predominan los ensayos de equivalencia y de no inferioridad), el uso de variables subrogadas, el tamaño insuficiente de la muestra, la duración demasiado corta, las dosificaciones insuficientes o incorrectas y la selección de variables clínicas de importancia discutible(31,48,49).

A pesar de las dificultades evidentes de la realización de ensayos clínicos controlados, hay ejemplos relevantes de iniciativas que, promovidas por instituciones públicas(50) o por grupos de investigadores independientes(51) de la industria farmacéutica, han evaluado con éxito los efectos de los medicamentos desde una amplia perspectiva.

La información que generan los ensayos clínicos es imprescindible, no sólo para disponer de los datos necesarios que llevan a la comercialización de un nuevo medicamento, sino para determinar cuál es su papel en el tratamiento de una determinada enfermedad, que se refleja en las guías de práctica clínica y tiene un

impacto sobre los hábitos de prescripción, así como en la toma de decisiones de política sanitarias (31,41,52). Por ese motivo, y tal como ya se ha expuesto anteriormente, es necesario disponer de la información completa que se haya generado para poder establecer el lugar terapéutico en la práctica habitual de un determinado tratamiento, tanto la que refleje resultados positivos de los tratamientos que se evalúen, como resultados negativos(18). Este interés es el que motiva principalmente a los investigadores clínicos, que no tienen un interés comercial en el posicionamiento terapéutico. En otras ocasiones, el problema no es que no se difundan o no se disponga de los resultados negativos, sino que los estudios que podrían establecer este posicionamiento no han sido llevados a cabo (sesgo de la investigación no realizada)(53), como es frecuente en las enfermedades raras u olvidadas(31); es obvio que en el día a día se generan preguntas relevantes desde el punto de vista clínico y epidemiológico que no han sido respondidas. La incertidumbre sobre las intervenciones terapéuticas existe y la principal vía para dar respuesta a esas incertidumbres es la realización de un ensayo clínico controlado(54). En esta realidad es donde se genera la necesidad de realizar ensayos clínicos desde una perspectiva no comercial, a la que normalmente se refiere con los términos de investigación independiente, investigación no comercial o investigación clínica académica.

Esta necesidad no sólo emerge para la evaluación de los medicamentos, sino también para la evaluación comparativa de ensayos clínicos con productos sanitarios y técnicas quirúrgicas(31).

Dificultades de la investigación no comercial

A pesar de las necesidades obvias de obtener evidencia científica a partir de ensayos clínicos orientados a responder las preguntas surgidas de la práctica clínica, en la década de los 90 en Europa se empezó a difundir la idea del riesgo de desaparición de este tipo de investigación y la necesidad de generar medidas políticas para evitarlo(55). Si se desea una investigación realmente independiente, los poderes públicos deben prestarle mayor atención. En el 2000 los NIH norteamericanos destinaron 850 millones de dólares a ensayos independientes,

mientras que en Europa era casi imposible encontrar apoyo para la realización de ensayos clínicos a excepción del que pudiera surgir de la industria farmacéutica(31), además en el Reino Unido se produjo una reducción de la financiación institucional de los ensayos clínicos no comerciales en las dos últimas décadas del siglo XX(56).

Para la realización de un ensayo clínico se requiere, entre otros:

- el suministro de los medicamentos en investigación y el cumplimiento de los complejos requisitos de fabricación de los medicamentos no registrados, así como de la fabricación de medicamentos autorizados y/o su distribución
- la obtención de las autorizaciones administrativas pertinentes (tanto de los organismos reguladores, como de los comités éticos de cada institución participante con sus exigencias propias)
- la contratación de un seguro que dé cobertura a todos los países que participan en el ensayo que cumpla o se adapte a los requerimientos legales específicos de cada país participante.
- la obtención del contrato del ensayo donde se establece o incluyen los costes del manejo del paciente en cada uno de los centros
- la contratación de servicios de las organizaciones de investigación clínica (ya sean del ámbito privado, *Contract Research Organization* [CRO], como del ámbito académico).

La investigación académica o no comercial a menudo es llevada a cabo por médicos con obligaciones asistenciales a tiempo completo, que no disponen ni del tiempo, ni de los conocimientos para llevar a cabo los ensayos clínicos. Es por ello que para la realización de ensayos clínicos controlados con medicamentos se requiere financiación y formación para poder cumplir con las normativas legislativas y las normas de BPC, y asumir los elevados costes y la compleja logística de la investigación clínica, y que ésta no se limite a los intereses de la industria farmacéutica (48,57). En relación al cumplimiento de la normas de BPC, algunos cuestionan si realmente éstas garantizan la protección de los pacientes y la integridad de los datos, especialmente cuando se propone la realización de ensayos clínicos que no tienen como objetivo la autorización de nuevos medicamentos, como suele ser en los ensayos clínicos de promotor no comercial(58), sino más bien

suponen una complejidad y elevado coste de la investigación, por lo que sería importante que se realizara una revisión y actualización de las mismas, y se adaptaran al riesgo de la investigación, de tal manera que permitiera simplificar la ejecución de los ensayos que son considerados de bajo riesgo.

La aparición de una política de financiación debería asegurar un apoyo duradero de la investigación clínica en la UE, que también permitiera generar información a partir de ensayos clínicos comparativos independientes para la selección de medicamentos de los sistemas públicos en términos de coste-efectividad. La investigación clínica independiente o no comercial debe recuperar un papel central(31).

Impacto de la Nueva Directiva sobre la investigación no comercial

Con la publicación de la Directiva Europea de 2001(20), y antes de su trasposición en todos los países miembros de la UE, investigadores académicos ya anticiparon las dificultades que podía suponer esta nueva legislación para la investigación académica o investigación sin interés comercial(59). La Directiva apareció con el principal objetivo de armonizar los diferentes procedimientos nacionales necesarios para iniciar un ensayo clínico; y aunque inicialmente fue concebida como forma de facilitar el desarrollo comercial de fármacos, para ayudar a la competitividad de la industria farmacéutica europea, en los últimos pasos de su elaboración se reconoció en parte la diferente naturaleza de la investigación sin finalidad comercial, y el texto final dice que "Los ensayos clínicos no comerciales realizados sin participación de la industria farmacéutica pueden ser muy beneficiosos para los pacientes afectados", y se afirma que la Directiva debería "tener en cuenta esta posición especial" de estos ensayos en relación con la manufactura, envasado y etiquetaje de los productos farmacéuticos. No obstante, en todos los demás aspectos, los ensayos clínicos de financiación pública deben cumplir los mismos requisitos que los comerciales. Entre estos aspectos se incluye la necesidad del cumplimiento de las normas de BPC en todos los ensayos, lo que implica que los ensayos con financiación pública deberán hacer frente a los mismos requerimientos de monitorización intensiva y verificación de las fuentes de datos, actualmente obligatorias para la industria. Las

organizaciones no comerciales de investigación clínica afirman que para ello es necesario nuevas inversiones para poner en pie la infraestructura y el personal (que el sector comercial ya tiene) para hacer frente a las nuevas complejidades administrativas y documentales.

Las dificultades para la realización de investigación independiente que ya se apuntaban antes de la publicación y trasposición de la Directiva Europea, han ido en aumento tras su aplicación. Esto se ha puesto en evidencia en distintos foros(42,60), y también se ha manifestado en numerosas publicaciones(47,61–64). Es evidente que una de las limitaciones o problemas que conlleva la investigación independiente es la necesidad de financiación que permita su realización, pero es obvio que los requerimientos legales establecidos por la Directiva Europea no han ayudado a la investigación académica, sino más bien pueden haber tenido un efecto contrario. Incluso en países, como Reino Unido, la trasposición a la legislación local ha modificado el procedimiento regulatorio simplificado que existía en los ensayos clínicos de fase IV, en los que se evalúan fármacos ya comercializados en la indicación autorizada, y paradójicamente, en el momento actual se debe cumplir el mismo procedimiento regulador que el de los ensayos en fase I(65).

Del mismo modo, su aplicación ha aumentado ampliamente la carga burocrática para la cumplimentación de la documentación necesaria para la obtención de las autorizaciones de Comités éticos y Agencias reguladoras(42,63,64).

No obstante, no toda la culpa debe recaer sobre esa legislación, ya que para algunos aspectos la Directiva dejó abiertas alternativas que podían facilitar en algunas cuestiones la investigación independiente, por ejemplo permitía una mayor flexibilidad en las cuestiones relacionadas con la fabricación del medicamento cuando éste se utiliza según las condiciones en las que está autorizado. Pero son los Estados Miembros los que, posteriormente, en el desarrollo de la Directiva establecen normas específicas que dificultan esas salvedades que establece la Directiva, como pasa en España en relación a la fabricación y distribución de medicamentos autorizados(66).

Sin embargo, algunos investigadores han dado una visión más positiva de la aplicación de la Directiva en Europa sobre la investigación independiente de ensayos clínicos con medicamentos; alguna de carácter más global, como la revisión realizada sobre el impacto de la Directiva en la realización de ensayos clínicos con medicamentos de promoción no comercial en Dinamarca, en la que no se detectó un impacto negativo sobre la realización de esta investigación(67), o los cambios regulatorios realizados en Italia para facilitar la investigación clínica no comercial(68), y alguna más concreta, como la difusión de un ejemplo de éxito en la fase inicial de un ensayo clínico independiente en España(69).

Lo que ya nadie discute es que el objetivo con el que se publicó la Directiva Europea de armonizar los requerimientos de los ensayos clínicos en Europa no se ha conseguido, y que su impacto ha reducido la investigación de ensayos clínicos(70), especialmente de ensayos clínicos de promotor no comercial(47,63,64).

Iniciativas que tienen el objetivo de apoyar la investigación no comercial

La inversión pública en investigación biomédica está dirigida fundamentalmente a la investigación básica, y una menor proporción a la investigación aplicada. Si la limitación de la financiación se suma a otros obstáculos, como la complejidad regulatoria que se deriva de la aplicación de la nueva legislación europea, es evidente que se requieren medidas que permitan realizar investigación clínica de interés académico. Poco después de la aplicación de la Directiva Europea, ya se manifestaba en foros científicos y por parte de investigadores, la necesidad de crear iniciativas, como unidades de apoyo a la investigación que permitan favorecer el éxito de las iniciativas de ensayos no comerciales y que dispongan de financiación pública(57,60).

Iniciativas globales europeas

A nivel general, y con el objetivo de promover la armonización y calidad de la investigación clínica en Europa, en 2004 se consiguió financiación del 6º Programa Marco para la creación de una red de infraestructuras de investigación clínica

europea (*European Clinical Research Network*, ECRIN). Esta red se basa en la interconexión de redes de infraestructuras académicas nacionales, como centros de investigación clínica y unidades de ensayos clínicos(71). El objetivo principal de ECRIN es estimular la creación de redes nacionales en los Estados miembros que todavía no las tienen desarrolladas, para su conexión posterior con ECRIN. Especialmente para los promotores públicos (o no comerciales), ECRIN proveería el apoyo facilitando los servicios necesarios para poder llevar a cabo un ensayo clínico internacional, en el que colaboren diversos países europeos incluidos en la red.

Iniciativas de algunos países europeos

Así mismo, y en un ámbito limitado a algunos países europeos, han ido surgiendo otras iniciativas.

Sirve como primer ejemplo, la propuesta realizada por Miembros del Ministerio de Sanidad de Italia que plantearon unos principios y sugerencias para facilitar la investigación independiente, que consideran necesaria por tratar cuestiones relevantes de salud pública y que deberían ser considerados por las autoridades sanitarias como una inversión prioritaria, y no como una carga económica u operativa. Entre las propuestas se incluyó la eliminación de las tasas de los CEIC para la revisión del ensayo, la inclusión en el seguro general de los hospitales participantes del seguro del ensayo clínico reconocido como parte del propio sistema de salud, la consideración de la participación de los médicos como actividad de formación continuada; así como la recomendación de un procedimiento rápido de aprobación de los CEIC y de unos acuerdos con las compañías farmacéuticas interesadas en el ensayo que podría incluir la garantía del suministro gratuito de la medicación autorizada y la no autorizada, entre otros(61). En 2005, la Agencia de Medicamentos Italiana (AIFA) inició un programa innovador para promover la investigación clínica independiente. Previo a este programa, en 2004, la investigación no comercial fue regulada por una ley. El programa desarrollado estableció las características principales de los estudios que podían ser financiados, y la financiación se obtuvo a través de una política innovadora en la que las compañías farmacéuticas que operaban en Italia, tanto nacionales como

internacionales, contribuían con el 5% del gasto anual destinado a actividades promocionales para los profesionales sanitarios en Italia. Esto proporcionó alrededor de 45 millones de Euros al año en los tres primeros años, de los cuales el 50% se destinó al apoyo de la investigación independiente y a la información independiente sobre medicamentos. En las tres primeras convocatorias de este programa se financiaron 151 estudios (en enfermedades raras, ensayos comparativos y estudios farmacoepidemiológicos) con un presupuesto total de 78 millones de Euros(68). El resultado de estas iniciativas ha comportado que los resultados del impacto de la Directiva Europea en Italia vayan, junto con España, en una dirección diferente a la de la mayoría de países europeos(47).

El *Medical Research Council* británico, para estimular la investigación independiente en Gran Bretaña ha asumido el pago durante 5 años de la licencia de acceso a la base de datos de atención primaria *General Practice Research Database* (GPRD) para que los principales grupos académicos tengan acceso libre a esta información. Esta base de datos recoge información epidemiológica de más de 9 millones de británicos desde el año 1987. Con esta iniciativa se pretende la realización de investigación de calidad desde la sanidad pública(72).

También en Reino Unido, el gobierno creó en 2006 *the National Institute for Health Research* (NIHR), institución que coordina y financia la investigación para el *National Health Service* (NHS). Entre otras iniciativas, ha creado una red de investigación clínica especialmente orientada al cáncer, diabetes, enfermedades pediátricas, ictus, demencia y enfermedades neurodegenerativas, y salud mental. Estas redes tienen como objetivo proveer la infraestructura para el apoyo de la investigación comercial y no comercial de alta calidad en el NHS, incluyendo los ensayos clínicos(73).

Iniciativas en España

El Ministerio de Sanidad, Seguridad Social e Igualdad (MSSSI) en el 2007 puso en marcha iniciativas a nivel nacional aumentando la inversión dedicada a becas y ayudas para el desarrollo de ensayos clínicos independientes en las instituciones

nacionales que gestionan este tipo de ayudas. Estas iniciativas se formalizaron inicialmente en forma de becas para proyectos de investigación no comercial con medicamentos con impacto en el Sistema Nacional de Salud, que publicó en 2007 el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)(74). Iniciativa que se mantuvo anualmente desde 2007 hasta 2011 por parte del ISCIII y el MSSSI.

Así mismo, en el año 2008 el ISCIII financió otra iniciativa, el Consorcio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red (CAIBER), que nació como plataforma para la promoción de ensayos clínicos en España. En 2011 este organismo llegó a coordinar unos 60 ensayos clínicos, y además de una unidad coordinadora central en el propio ISCIII, contaba con unidades de investigación clínica en 37 hospitales y 3 unidades en Atención Primaria. Inicialmente este consorcio contó con una dotación de 10 millones de euros el año de su creación, y posteriormente se redujo a tres millones anuales, pero su estructura no fue considerada viable y en 2013 se produjo su disolución. No obstante, para permitir dar continuidad al trabajo iniciado por CAIBER, el ISCIII incluyó en el 2013, en la convocatoria de Plataformas de apoyo a la investigación en ciencias y tecnologías de la salud, una nueva Plataforma de Unidades de investigación clínica y ensayos clínicos que inició su actividad en el año 2014.

Por otro lado, y con posterioridad a la iniciativa del MSSSI de apoyar la investigación clínica a través de la financiación de ensayos clínicos independientes, se crea en el marco del Plan Estratégico General de la AEMPS 2009-2012 la Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica Independiente. Esta oficina se considera el punto de contacto en la AEMPS para que los investigadores del Sistema Nacional de Salud y promotores no comerciales puedan, cuando sea necesario, recibir asesoría en aspectos técnicos y científicos de tipo regulatorio o en aspectos administrativos y de orden práctico(75).

Alguna de estas medidas pueden haber contribuido a que los resultados del impacto de la Directiva Europea no haya supuesto un descenso significativo de los ensayos clínicos de promotor no comercial en España (47).

El Hospital Universitario Vall d'Hebron

El Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH) es el complejo hospitalario más grande de Cataluña y uno de los más grandes del Estado español. Tiene un equipo de casi 7.000 profesionales, un presupuesto de más de 570 millones de euros, y un área de influencia de más de 400.000 habitantes. Engloba tres grandes áreas asistenciales (Área General, Área Maternoinfantil y Área de Traumatología y Rehabilitación), así como una Unidad de Cirugía sin ingreso ubicada en el Parc Sanitari Pere Virgili, próximo al complejo hospitalario, y una unidad de atención primaria especializada, el Centro de Atención Primaria (CAP) de Horta. El HUVH dispone de más de 1.000 camas, así como de prácticamente todas las especialidades médicas y quirúrgicas, y de las modalidades asistenciales que necesita para su cobertura, así como servicios clínicos y unidades clínicas de soporte, centros docentes universitarios, empresas públicas de servicios sanitarios, centros de investigación, laboratorios y otras instalaciones que completan la actividad asistencial del Hospital(76).

La investigación clínica en el HUVH

Aunque la asistencia sanitaria es la actividad central del HUVH, es fundamental también la actividad docente e investigadora. El HUVH, mediante el Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), promueve y desarrolla la investigación y la innovación biosanitaria, orientada a encontrar soluciones a los problemas de salud de la ciudadanía y con la voluntad de contribuir al desarrollo científico, docente, social y económico de su ámbito de competencia(77).

La gestión de la investigación clínica del HUVH se realiza a través del VHIR. En la memoria anual del VHIR del año 2013 se refleja la actividad de ensayos clínicos. En ese año se presentaron al CEIC del HUVH un total de 256 ensayos clínicos, el 90% de ellos multicéntricos, y en 74 de los ensayos el CEIC actuó como CEIC de referencia. Del total de ensayos aprobados por el CEIC (244), el 86% eran de promoción comercial. Según la clasificación de las fases, el 15% (36) eran de fase I, 34% (83) de fase II, el 45% (109) de fase III, y 6% de fase IV(16).

Según los datos de la memoria del VHIR de 2013 y datos publicados de un periodo previo entre 1997 y 2004(44) la proporción de ensayos clínicos de promoción no comercial en el HUVH sigue manteniéndose entre un 11% y un 14%, algo inferior a la que se describe de media en España(42) y a la de la mayoría de los países europeos(47).

A pesar de que con esta actividad en ensayos clínicos, el HUVH es uno de los hospitales de España que más ensayos clínicos lleva a cabo, hasta ahora y según la información que disponemos, no se ha realizado un análisis de la investigación no comercial de ensayos clínicos con medicamentos que se realiza en el hospital tras la aplicación de la Directiva europea, ni de las principales diferencias entre este tipo de investigación y la promovida por la industria farmacéutica. Este análisis debería incluir las características de los ensayos clínicos, así como datos sobre las etapas de puesta en marcha, ejecución, finalización y difusión de sus resultados.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Hipótesis

En España, el HUVH es uno de los centros donde se desarrollan más ensayos clínicos con medicamentos. La mayoría de ellos son promovidos por la industria farmacéutica. Las iniciativas promovidas por el ISCIII y la AEMPS abren un camino para mejorar la situación de la investigación clínica de promoción independiente o investigación no comercial en el HUVH.

No obstante, por ahora y según la información que nos consta, no se ha realizado ningún análisis de la investigación no comercial en ensayos clínicos con medicamentos que se realiza en el HUVH tras la aplicación de la Directiva europea, ni se han comparado las características de éste tipo de investigación con las de la promovida por la industria farmacéutica. En este análisis se debería comparar tanto las posibles diferencias de los diseños de los ensayos clínicos, como las diferencias sobre la puesta en marcha, ejecución, finalización y difusión de sus resultados. De esta forma, posteriormente, se podría analizar adecuadamente el impacto de las iniciativas mencionadas para apoyar los ensayos clínicos independientes.

Las hipótesis que se quieren comprobar en este estudio son las siguientes:

Los ensayos clínicos de promoción independiente evaluados por el CEIC del HUVH son principalmente de carácter nacional y evalúan fármacos comercializados en condiciones de uso diferentes a las autorizadas o en nuevas indicaciones; a diferencia de los ensayos promovidos por la industria farmacéutica que son principalmente de carácter internacional y evalúan fármacos no comercializados.

Según la AEMPS, las principales limitaciones para la autorización de los ensayos clínicos de promoción independiente son las relacionadas con la fabricación de los medicamentos en estudio y con la tramitación administrativa de la documentación del ensayo. La hipótesis sobre esta cuestión es que los ensayos clínicos no

comerciales con diseños que requieren una mayor logística para su realización, bien porque plantean un diseño comparativo, o porque incluyen un enmascaramiento de los tratamientos, o bien porque tienen un grupo control con placebo, presentan mayores dificultades para poder llevarse a cabo que los ensayos sin grupo control o con grupo control no enmascarados, tanto en la obtención de las autorizaciones necesarias, como en su finalización anticipada.

El porcentaje de ensayos clínicos con medicamentos promovidos por la industria farmacéutica aprobados por el CEIC y la AEMPS es superior al de los ensayos clínicos independientes.

Una vez han recibido las autorizaciones pertinentes, los ensayos independientes se encuentran con mayores dificultades que los ensayos promovidos por la industria farmacéutica para poder ser iniciados.

La tasa de publicación en revistas científicas de los ensayos independientes es similar a la de los ensayos de promoción comercial. Los ensayos clínicos controlados de promoción independiente que se publican tienen tasas similares de resultados positivos y negativos, a diferencia de los ensayos clínicos controlados de promoción comercial que tienen principalmente resultados positivos.

Objetivos

- Describir las principales características de los ensayos clínicos con medicamentos presentados al CEIC del HUVH por promotores independientes desde mayo de 2004 (fecha de entrada en vigor del RD 223/2004 que suponía la trasposición de la Directiva europea) a mayo de 2009, y compararlas con las de los ensayos clínicos con medicamentos promovidos por la industria farmacéutica presentados durante el mismo periodo.
- Analizar los resultados del proceso de evaluación de los ensayos clínicos con medicamentos de promoción independiente por parte del CEIC y AEMPS, y compararlos con los de los ensayos clínicos promovidos por la industria farmacéutica.
- Analizar el desarrollo o ejecución de los ensayos clínicos con medicamentos de promoción independiente, y compararlos con los de los promovidos por la industria farmacéutica.
- Analizar la tasa de publicación de los ensayos clínicos con medicamentos de promoción independiente de los ensayos que son ejecutados, y compararla con la tasa de publicación de los ensayos de promoción comercial.
- Evaluar algunos resultados de los ensayos clínicos con medicamentos de diseño controlado de promoción independiente incluidos en los resúmenes de las publicaciones realizadas en revistas científicas de revisión por pares, y compararlos con los de los ensayos clínicos con medicamentos de diseño controlado de promoción comercial.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo observacional retrospectivo.

Criterios de selección de los ensayos clínicos

Se han incluido en el estudio todos los ensayos clínicos presentados al CEIC del HUVH con los trámites iniciales realizados como ensayos clínicos con medicamentos desde mayo de 2004 (fecha de entrada en vigor del RD 223/2004 que regula los ensayos clínicos con medicamentos) hasta mayo de 2009.

Según funcionamiento del CEIC del HUVH en el periodo de estudio, todos los estudios clínicos que se presentaban como ensayos clínicos iniciaban el trámite de evaluación de esta forma, y por tanto, inicialmente, se seleccionaron todos para ser incluidos en el presente estudio. No obstante, posteriormente en las etapas sucesivas del presente estudio se acabaron incluyendo únicamente los ensayos clínicos con medicamentos.

La selección e inclusión de los estudios en el presente proyecto se realizó con independencia del tipo de promotor del estudio; no obstante el nombre y tipo de promotor se recogieron como variables para cada estudio.

Método para la recogida de datos

Obtención de datos de las características de los ensayos clínicos

Como parte de las tareas que realiza el personal del Servicio de Farmacología Clínica del HUVH, así como el personal del VHIR adscrito al mismo Servicio, para

cada estudio que se presenta al CEIC como ensayo clínico se realiza un análisis y evaluación pormenorizada del proyecto, que se refleja en un informe estructurado. De este análisis se recogen numerosas variables de cada estudio en un cuestionario estandarizado (ANEXO I), estas variables se han utilizado y han sido incluidas en la base de datos del presente estudio.

Obtención de datos del proceso de evaluación de los ensayos clínicos

Para la gestión de la actividad del CEIC del HUVH, la Unidad de soporte al CEIC (SCEI) del VHIR dispone de una base de datos (BDD) que incluye información de los datos identificativos de cada ensayo, el proceso de evaluación del mismo y toda la información que se recibe a esta unidad sobre el seguimiento del ensayo. Es fundamental destacar que esta base de datos ha ido evolucionando en la última década, y durante los primeros años del período de estudio la información que se recogía de los ensayos incluidos en este estudio era inferior a la que se fue añadiendo, especialmente a partir del año 2008. De esta BDD se ha extraído la información relacionada con el proceso de evaluación del CEIC del HUVH y su resultado, y los datos del seguimiento de los ensayos de promotor no comercial y comercial del periodo de estudio que se van notificando al CEIC. Se debe tener en cuenta que es responsabilidad del promotor del ensayo clínico notificar al CEIC el inicio del ensayo, informar periódicamente (informe anual) sobre el desarrollo del mismo, así como de su finalización anticipada o no, y de la presentación del informe final del ensayo clínico. Así mismo, el CEIC tiene como responsabilidad el seguimiento de los ensayos clínicos que evalúa, pero no está definido en la legislación nacional y europea como debe ser este seguimiento, por lo que existe una amplia variabilidad en la información contenida en los registros que no sólo se debe a los cambios producidos en la información que se registra en la BDD, sino también a la falta de cumplimiento de la notificación del seguimiento por parte del promotor.

Obtención de datos del registro de los ensayos clínicos

Para poder complementar la falta de datos del seguimiento de la evaluación por parte de la AEMPS de los ensayos clínicos con medicamentos presentados al CEIC del HUVH en este periodo del estudio, y dado que desde septiembre de 2011 el registro europeo de ensayos clínicos -EU-CTR- fue reconocido por la OMS, se ha consultado este registro(40) para todos los ensayos clínicos con medicamentos aprobados por el CEIC del HUVH. De este registro se ha recogido el estado del ensayo que consta en el mismo, así como la fecha de aprobación del ensayo por el CEIC de referencia (es la fecha que registra la AEMPS) y la fecha de aprobación por la AEMPS. El promotor tiene la responsabilidad de informar de forma periódica (anualmente) sobre el desarrollo del ensayo al CEIC y a los organismos reguladores competentes, pero es responsabilidad de estos últimos la actualización de los datos en el EU-CTR.

Del mismo modo, a partir de los códigos de identificación de los ensayos clínicos (código del promotor y/o número EudraCT) se ha consultado el registro ClinicalTrials.gov(39). Teniendo en cuenta que es el registro de ensayos clínicos más utilizado, se ha verificado si los ensayos clínicos están en dicho registro y el estado de registro del ensayo en el mismo. En este caso, es responsabilidad del promotor la actualización de la información que contiene el mismo.

Obtención de datos de la difusión de resultados de los ensayos clínicos

Para el análisis de la difusión/publicación de los resultados de los ensayos clínicos con medicamentos de promotor no comercial y comercial que fueron aprobados por el CEIC del HUVH, se ha realizado una primera búsqueda en Pubmed a partir de los códigos de identificación de los ensayos clínicos (código del promotor y/o número EudraCT). En caso de no identificarse ninguna publicación de resultados, se añadieron como criterios de búsqueda, tanto en Pubmed como en el buscador Google: el nombre del promotor, el nombre del investigador principal, el medicamento evaluado, y el código de registro del ClinicalTrials.gov (si estaba disponible). Sólo se han tenido en cuenta las publicaciones de resultados en una

revista médica sometida al proceso de revisión por pares y para el análisis se han seleccionado todos los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH que según los datos de seguimiento en los distintos registros (base de datos del CEIC HUVH; y registros EU-CTR y clinicaltrials.gov) estaban clasificados como finalizados o finalizados anticipadamente y los que estaban en activo. En los casos en que se ha identificado más de una publicación de resultados de un mismo estudio, únicamente se ha recogido información de la publicación principal de resultados del ensayo.

Respecto a los datos recogidos de las publicaciones en revistas científicas, y con el objetivo de evaluar los resultados difundidos de los ensayos clínicos con medicamentos de diseño controlado, se han recogido las variables definidas a partir de los resúmenes de las publicaciones.

Variables del estudio

Se han incluido todas las variables del cuestionario estandarizado de todos los ensayos del periodo en estudio (anexo I), tanto de los de promotor no comercial como comercial. Entre estas variables destacan:

Características generales del ensayo clínico

- datos identificativos del ensayo
- investigador principal del ensayo y servicio hospitalario al que estaba adscrito el investigador
- nombre del promotor
- tipo de promotor, se ha clasificado en las siguientes categorías:
 - compañía farmacéutica (equivalente a promotor comercial)
 - sociedad/asociación científica (equivalente a promotor no comercial)
 - investigador particular (equivalente a promotor no comercial)
 - servicio/unidad (equivalente a promotor no comercial)
 - grupo de investigación (equivalente a promotor no comercial)
 - institución (equivalente a promotor no comercial)

- enfermedad estudiada y la *International Classification of Diseases 9 (ICD9)*
- fase de desarrollo
- ámbito del ensayo: unicéntrico, multicéntrico nacional y multicéntrico internacional
- características del diseño del ensayo
- enmascaramiento y asignación de los tratamientos
- objetivo u objetivos principales del ensayo; se ha clasificado según se definía en el protocolo, como la evaluación de la:
 - farmacocinética y/o farmacodinamia
 - eficacia terapéutica
 - eficacia profiláctica
 - eficacia diagnóstica
 - toxicidad
 - bioequivalencia
 - otros

Características de los tratamientos evaluados en el ensayo clínico

- número de fármacos evaluados como experimentales en cada ensayo
- medicamento/medicamentos en investigación: nombre comercial, denominación común internacional (DCI) o denominación previa a la DCI (en numerosos casos la DCI del fármaco en estudio no es conocida en la etapa de presentación para la evaluación del ensayo, por este motivo en abril de 2015 se completó la información de la DCI de los fármacos en los que inicialmente no estaba disponible)
- grupo terapéutico según la *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC)* al que pertenece el medicamento/medicamentos en investigación y estado de comercialización del grupo al que pertenece (para los principios activos no comercializados se ha detallado hasta el nivel que sea posible)
- vía de administración del medicamento/medicamentos en investigación; se ha clasificado en las siguientes categorías
 - vía oral

- vía intravenosa
 - vía intramuscular
 - vía subcutánea
 - vía tópica-cutánea
 - vía inhalatoria bucal
 - vía intranasal
 - otras
- estado de comercialización en España del medicamento/medicamentos en investigación en el momento de presentación del ensayo al CEIC del HUVH; se ha clasificado en las siguientes categorías:
 - fármaco comercializado- nueva indicación
 - fármaco comercializado- nueva condición de uso (cuando se trataba de una nueva pauta de administración)
 - fármaco comercializado- nueva población (cuando se estudiaba en poblaciones diferentes para las que estaba específicamente ya comercializado, como pediatría, ancianos, insuficiencia renal,...)
 - fármaco comercializado- indicación y condición autorizadas (cuando el fármaco en investigación se utilizaba en la pauta y enfermedad para la que estaba autorizado)
 - fármaco no comercializado
 - fármaco no comercializado- nueva presentación de un fármaco comercializado (cuando se evaluaban nuevas formulaciones, nuevas combinaciones a dosis fijas en una única presentación, ...)
 - tipo de síntesis del medicamento/medicamentos en investigación: se ha clasificado en las siguientes categorías:
 - química
 - biológica (sustancia derivada de un organismo vivo)
 - biotecnológica (sustancia derivada de un organismo vivo que se obtiene mediante manipulación genética)
 - clasificación del tratamiento control:
 - no procede
 - placebo

- tratamiento farmacológico (en estos casos se ha recogido si se controlaba con el mismo fármaco en la misma o diferente presentación, o con otro fármaco del mismo o diferente grupo terapéutico)
- ningún tratamiento
- otros tratamientos

Población del ensayo clínico

- tamaño previsto de la muestra a incluir en el ensayo clínico
- edad de la población del ensayo
- género de la población del ensayo

Variable principal o variables principales definidas en el ensayo clínico

- número de variables principales definidas en un ensayo (en los ensayos que no se definió formalmente una o unas variables principales, se ha considerado que se evaluaba una única variable)
- descripción de la variable principal o variables principales
- naturaleza de la variable o variables principales, para la que se utilizó la siguiente clasificación:
 - clínica
 - laboratorio
 - imagen
 - otras
- tipo de variable, para la que establecieron las siguientes categorías
 - supervivencia (para aquellas en que se mide el tiempo hasta la aparición de un acontecimiento)
 - dicotómica (para aquellas en las que el resultado se trataba como una de dos posibilidades, éxito o fracaso, muerte o supervivencia, respuesta o no respuesta) o bien varias categorías o categórica.
 - continua (variables tratadas como valores de una escala continua: glucemia, tensión arterial, escalas de dolor ...)

- otras

Otras variables del ensayo clínico

- hipótesis principal definida en el ensayo; clasificada como:
 - superioridad
 - no inferioridad
 - equivalencia
 - no hipótesis
 - otras
- clasificación del ensayo como piloto o exploratorio
- tipo de análisis principal previsto de los resultados (si constaba, podía ser definido como por intención de tratar, por protocolo u otros)

De la BDD del CEIC del HUVH se han obtenido las siguientes variables:

Variables del proceso de evaluación del CEIC del HUVH

- fecha de presentación o entrada de la documentación al CEIC
- resultado del proceso de evaluación del CEIC y fecha del dictamen
- papel del CEIC del HUVH en el proceso de evaluación (CEIC implicado o CEIC de referencia)

Variables del seguimiento de los ensayos clínicos identificadas en la BDD del CEIC del HUVH

- fecha de inicio
- fecha de finalización
- situación de la evolución del ensayo (a partir del análisis de todas las notificaciones registradas del ensayo realizadas por el promotor/CRO al CEIC del HUVH durante su desarrollo y hasta la presentación del informe final, si aplicaba)

- identificación de la presentación del informe final

A partir de los registros públicos EU-CTR y Clinicaltrials.gov se ha recogido la siguiente información:

Variables del registro de los ensayos clínicos

- identificación del ensayo en EU-CTR
- fecha de aprobación de la AEMPS y CEIC de referencia contenida en EU-CTR
- estado actual definido en EU-CTR
- identificación del ensayo en ClinicalTrials.gov
- estado actual definido en ClinicalTrials.gov
- inclusión de los resultados del ensayo en ClinicalTrials.gov

En relación a la difusión de los resultados, se ha recogido:

Variables relacionadas con la difusión de los resultados

- identificación de la publicación del ensayo (esta búsqueda se llevó a cabo hasta el 15 de julio de 2015, momento en que se finalizó)
- tipo de publicación
- año de publicación

Variables relacionadas con los resultados de los ensayos clínicos controlados incluidos en los resúmenes de las publicaciones realizadas en revistas sometidas a proceso de revisión por pares

- tamaño de la muestra incluido en el resumen de la publicación
 - consta específicamente el tamaño de la muestra
 - no se hace referencia a la muestra finalmente incluida en el ensayo
- identificación de la variable principal o las variables principales que se ha considerado en el resumen de la publicación (se ha contrastado con la o las

definidas previamente en el protocolo original evaluado por el CEIC del HUVH, para detectar y recoger los casos en los que es diferente a la identificada en el resumen de la publicación)

- se identifica
- no se identifica
- identificación del valor de p (significación estadística) para la variable principal que se ha considerado en el resumen de la publicación
 - incluido el valor p
 - no se incluye el valor p
- interpretación de los resultados; se ha considerado las siguientes categorías:
 - resultados positivos
 - resultados negativos (cuando los resultados incluidos en el resumen de la publicación, contrastando con la información definida en el protocolo original evaluado por el CEIC del HUVH en relación a la variable y a la hipótesis definida, no permiten rechazar la hipótesis principal)
 - resultados no concluyentes (cuando los resultados incluidos en el resumen de la publicación, contrastando con la información definida en el protocolo original evaluado por el CEIC del HUVH en relación a la variable y a la hipótesis definida, no permiten concluir en alguna de las categorías anteriores)
- identificación en el resumen de la publicación del registro del ensayo en una de las bases de datos públicas tenidas en cuenta en el presente estudio (EU-CTR o clinicaltrials.gov)
 - se han incluido datos del registro
 - no se han incluido datos del registro

Otras variables del estudio y su definición

- Tiempo desde la presentación del ensayo clínico al CEIC hasta la emisión del dictamen: se ha calculado teniendo en cuenta el tiempo transcurrido desde la fecha de entrada de la documentación al CEIC a la fecha de emisión del dictamen del CEIC

- Fases de los ensayos clínicos en el desarrollo de los medicamentos, dado que un mismo ensayo clínico se puede considerar que concurren distintas fases del desarrollo de un medicamento en función de los objetivos que se establezcan en el ensayo, para el presente estudio se ha considerado los ensayos clínicos de Fase I/II como de Fase I, los ensayos de fase II/III como de fase II y los ensayos de fase III/IV como de fase III.
- Tiempo de aprobación desde la fecha del dictamen del CEIC de l'HUVH hasta la fecha de aprobación de la AEMPS que consta en el registro EU-CTR, se han tenido en cuenta únicamente los ensayos en los que se realizó el dictamen único en España. Para los ensayos clínicos aprobados en los que el CEIC del HUVH actuó como CEIC implicado, se ha tenido en cuenta la fecha de aprobación del CEIC de referencia (hay que tener en cuenta que la AEMPS considera la fecha y resolución de los CEIC de referencia).
- Tiempo hasta la publicación de los resultados, para analizarla se han tenido en cuenta dos fechas distintas: a) el tiempo desde la fecha de finalización del ensayo recogida en la BDD del CEIC del HUVH hasta la difusión de los resultados a través con la publicación en una revista y b) el tiempo desde la fecha de aprobación del ensayo por el CEIC del HUVH hasta la difusión de los resultados a través con la publicación en una revista.
- Seguimiento global que se deriva de la síntesis de la información contenida en el conjunto de la BDD del CEIC y los registros públicos revisados, teniendo en cuenta la información más actualizada de EU-CTR y clinicaltrials.gov.

Consideraciones éticas

Teniendo en cuenta que para la obtención de muchos de los datos de este estudio era necesario acceder a documentación y registros a los que los miembros del CEIC del HUVH tienen un acceso limitado, y a pesar de que la autora e investigadora

principal de este estudio es miembro activo de dicho CEIC desde mayo de 1998, se solicitó al CEIC la aprobación para la realización del presente estudio del que se obtuvo el dictamen positivo con fecha 15 de octubre de 2010 (ANEXO II).

Análisis estadístico

Las variables continuas se han descrito con los parámetros habituales de tendencia central y de dispersión (media y desviación estándar para variables que siguen una distribución normal, o mediana y rango intercuartílico para las que siguen una distribución no normal). Las variables categóricas se han descrito con distribuciones de frecuencias absolutas y relativas.

Para comparar las variables continuas se ha aplicado la prueba t- de Student si se seguía una distribución normal, o la U de Mann-Whitney en caso contrario; y la prueba de Chi cuadrado o bien la prueba exacta de Fisher para comparar las variables categóricas, respectivamente.

Se han considerado significativos valores de $p < 0,05$.

Para estos análisis se ha utilizado el paquete estadístico SPSS versión 18.

RESULTADOS

Durante el periodo de mayo de 2004 (fecha de entrada en vigor del RD 223/2004 que regula los ensayos clínicos con medicamentos en España) a mayo de 2009 se presentaron para evaluación al CEIC del HUVH un total de 882 estudios con los trámites iniciales realizados como ensayos clínicos con medicamentos.

Del total de los estudios presentados para evaluación, 151 (17,1%) tenían un promotor académico o no comercial, y 731 (82,9%) tenían un promotor comercial. En la figura 1 se expone la distribución del número de estudios por año, y en función del tipo de promotor.

(Teniendo en cuenta que la trasposición de la Directiva Europea de 2001 en el RD sólo aplica a los ensayos clínicos con medicamentos, del total identificado se excluyeron los estudios clínicos que no cumplían esta categoría).

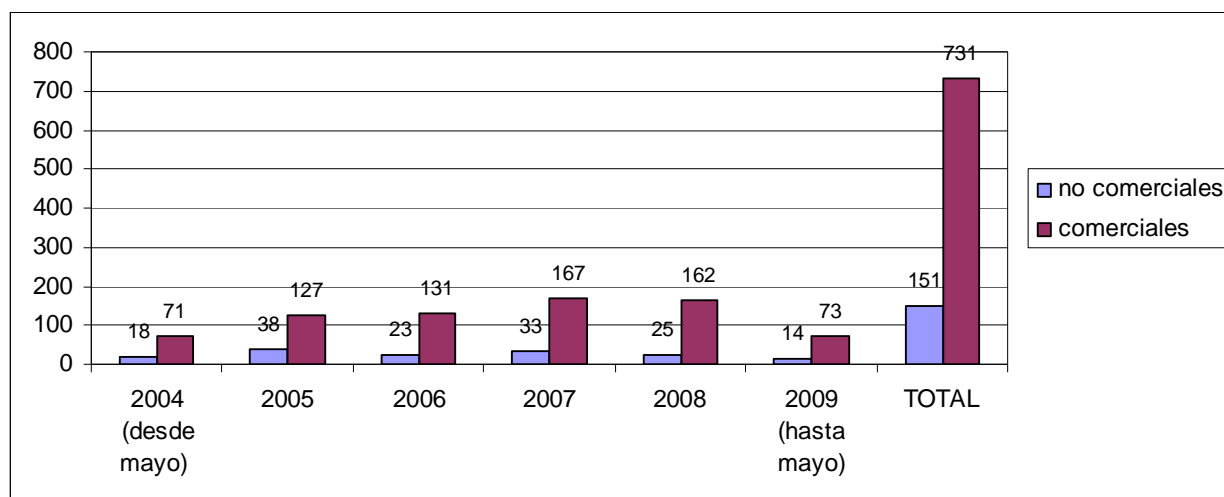


Figura 1: estudios clínicos presentados en el periodo de estudio según año y tipo de promotor

Estudios clínicos que no eran ensayos clínicos con medicamentos

Del total de estudios presentados, 27 (3,1%) no eran ensayos clínicos con medicamentos, de los cuales 15 eran de promotor comercial (el 2,1% del total de los estudios de promotor comercial), y 12 de promotor no comercial (el 8,0% del total de los estudios de promotor no comercial).

El ámbito de estos estudios fue en su mayor parte multicéntrico internacional, en 17 estudios (63,0%), 8 fueron multicéntricos nacionales (29,6%), y 2 (7,4%) unicéntricos. Del total de los estudios internacionales, en el 76,5% (13) el promotor era comercial, y el 23,5% (4) de promotor no comercial. Del total de los estudios de promotor no comercial (12), 5 fueron promovidos por un investigador del centro o de otro centro (1 internacional), 3 por una sociedad o asociación científica (1 internacional), 2 por una institución (1 internacional) y 2 por un grupo de investigación (1 internacional).

La estrategia evaluada fue un producto sanitario en 17 estudios (63,0%), otras estrategias terapéuticas no consideradas medicamentos (como por ejemplo, algunas vitaminas o suplementos nutricionales) en 3 estudios (11,1%), tratamiento con radioterapia en 2 estudios (7,4%), una técnica diagnóstica en 1 (3,7%), una técnica quirúrgica en 1 estudio (3,7%), y en 3 estudios (11,1%) se realizó una evaluación observacional, sin intervención terapéutica.

Estos estudios clínicos fueron presentados por investigadores principales del Servicio de Cardiología (8; 29,6%), Servicio de Traumatología (4; 14,5%), Servicio de Neurología (3; 11,1%), Servicio de Oncología Radioterápica (2; 2,0%) y otros en una frecuencia inferior.

Ensayos clínicos con medicamentos

Tras excluir los estudios clínicos del apartado anterior, y como se puede ver en la figura 2, se presentaron para evaluar al CEIC del HUVH un total de 855 ensayos clínicos con medicamentos, de los cuales 139 (16,3%) tenían un promotor académico o no comercial, y 716 (83,7%) un promotor comercial.

Ensayos clínicos con medicamentos presentados de forma duplicada al CEIC del HUVH

Del total de ensayos clínicos, en el periodo de estudio 23 ensayos clínicos se presentaron de forma duplicada; 20 de los cuales eran de promotor comercial (el 2,8% del total de los estudios de promotor comercial), y 3 de promotor no comercial (el 2,2% del total de los estudios de promotor no comercial).

El ámbito de los ensayos presentados de forma duplicada fue en su mayor parte multicéntrico internacional, en 19 estudios (82,6%), y 4 fueron multicéntricos nacionales (17,4%). Todos los estudios internacionales eran de promotor comercial.

El motivo por el cual estos ensayos clínicos fueron presentados de forma duplicada fue en su mayor parte porque en la evaluación del CEIC del HUVH el dictamen fue desfavorable o no aprobado (en 14 de los ensayos, 60,9%; todos ellos ensayos de promotor comercial), en segundo lugar porque la evaluación fue cancelada previamente a la emisión del dictamen por parte del CEIC del HUVH (en 7 de los ensayos, 30,4%), y por último, dos de los ensayos (8,7%) fueron inicialmente aprobados por el CEIC del HUVH, pero fueron posteriormente cancelados de forma anticipada.

De los 14 ensayos presentados de forma duplicada que no fueron aprobados, el CEIC del HUVH actuó como CEIC de referencia en 10 y en 4 de ellos como CEIC implicado.

Los motivos por los que estos ensayos no fueron aprobados por el CEIC del HUVH se recogen en la tabla 1.

Tabla 1: Motivos para la no aprobación del CEIC de los ensayos duplicados

Diseño del ensayo no aceptable	3
Relación beneficio/riesgo desfavorable	2
Cuestiones de seguridad	1
Problemas en los criterios de exclusión	1
No adecuada la pauta de medicación de rescate	1
Falta de idoneidad del placebo	1
No adecuación de la hoja de información al paciente	1
No aprobación por el CEIC de referencia	1
No especificados	3
Total	14

Ensayos clínicos con medicamentos presentados para evaluación del CEIC del HUVH

Después de excluir los ensayos clínicos duplicados, y como se puede ver en la figura 2, se presentaron para evaluar al CEIC del HUVH en el periodo de estudio un total de 832 ensayos clínicos con medicamentos, de los cuales 136 (16,3%) eran de promotor no comercial, y 696 (83,7%) tenían un promotor comercial.

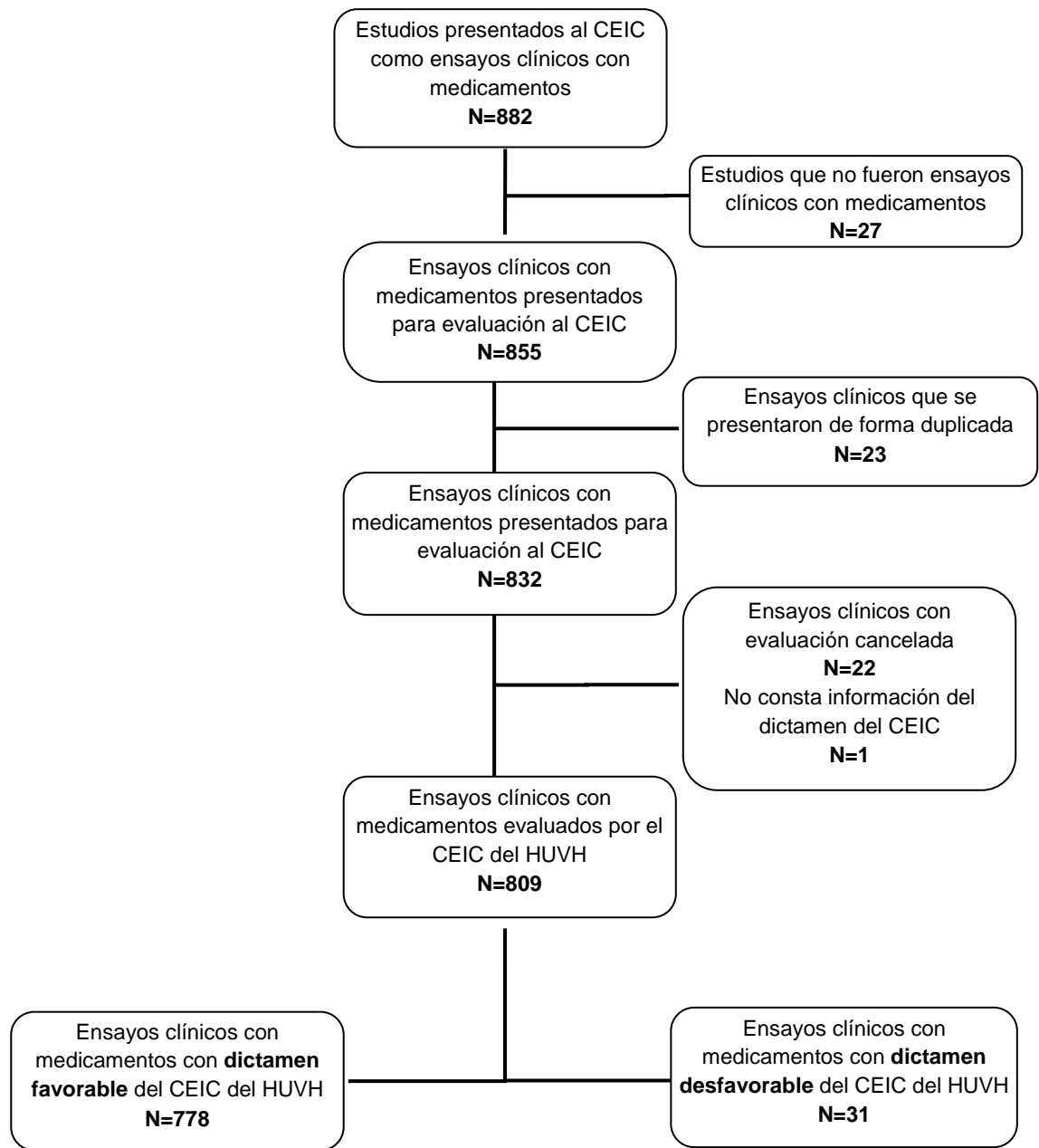


Figura 2: Flujo de selección de los ensayos clínicos con medicamentos objeto del estudio

De estos ensayos, en uno de ellos no constaba ninguna información del dictamen y en 22 (2,6%) ensayos la evaluación fue cancelada antes de la obtención del dictamen del CEIC, 19 de los cuales eran de promotor comercial (el 2,7% del total de los estudios de promotor comercial) y 3 de promotor no comercial (el 2,2% del total de los estudios de promotor no comercial).

Ensayos con evaluación cancelada previa a la obtención del dictamen del CEIC

Los motivos por los que fue cancelada la evaluación del CEIC de estos ensayos se recogen en la tabla 2.

Tabla 2: Motivos para la cancelación de la evaluación del CEIC

Estrategia del promotor	5
No respuesta a las alegaciones solicitadas inicialmente por el CEIC	3
Problemas logísticos/administrativos	2
Problemas de reclutamiento del ensayo	2
Nueva información de seguridad del medicamento en investigación	1
Resultados negativos de eficacia de otros ensayos	1
No especificados	8
Total	22

El ámbito de los ensayos que cancelaron su evaluación por el CEIC fue en su mayor parte multicéntrico internacional, en 18 estudios (81,8%), y 3 multicéntricos nacionales (13,6%), y uno unicéntrico (4,6%). De ellos, 8 eran de fase II (36,4%), 9 de fase III (40,9%) y 5 de fase IV (22,7%).

Ensayos clínicos con medicamentos evaluados por el CEIC del HUVH

En el total de 809 ensayos clínicos con medicamentos se completó la evaluación del CEIC del HUVH en el periodo de estudio, 677 de promotor comercial (83,7%) y 132 de promotor no comercial (16,3%).

El dictamen del CEIC del HUVH fue favorable para 778 ensayos (96,2%) y desfavorable o no aprobado para 31 de los ensayos (3,8%). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la resolución de la evaluación del CEIC en función del promotor ($p=0,606$), el porcentaje de aprobados y no aprobados fue igual en los ensayos de promotor comercial y no comercial.

La mediana de tiempo desde la presentación al CEIC del HUVH y la obtención del dictamen fue de 65,00 días para los ensayos comerciales y 66,50 días para los no comerciales. En la tabla 3 se presenta los datos comparados del tiempo hasta la obtención del dictamen según el tipo de promotor, que no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

La mediana del tiempo hasta la obtención del dictamen fue de 65,00 días, tanto cuando este fue favorable como desfavorable. En la tabla 4 se presenta los datos comparados del tiempo hasta la obtención del dictamen según la resolución del CEIC, que no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 3: Tiempo desde la presentación al CEIC del HUVH hasta la obtención del dictamen según tipo de promotor*

		Promotor comercial	Promotor no comercial	Total
Mediana (días)		65,00	66,50	65,00
Percentiles	25	52,50	40,25	51,00
	75	71,00	85,00	72,00
Mínimo (días)		7	4	4
Máximo (días)		424	227	424
Total de ensayos		677 (100%)	132 (100%)	809 (100%)

*p=0,442

Tabla 4: Tiempo desde la presentación al CEIC del HUVH hasta la obtención del dictamen según la resolución del CEIC*

		Dictamen favorable	Dictamen desfavorable	Total
Mediana (días)		65,00	65,00	65,00
Percentiles	25	51,75	51,00	51,00
	75	72,00	152,00	72,00
Mínimo (días)		4	18	4
Máximo (días)		311	424	424
Total de ensayos		778 (100%)	31 (100%)	809 (100%)

*p=163

Ensayos con dictamen desfavorable en la evaluación por el CEIC del HUVH

El CEIC del HUVH actuó como CEIC de referencia en 10 de los 31 ensayos clínicos no aprobados (32,3%) y como CEIC implicado en el resto. De los ensayos clínicos de promotor no comercial no aprobados (5), en 4 ensayos (80,0%) actuó como CEIC implicado, mientras que del total de los ensayos comerciales no aprobados (26), fue CEIC implicado en 17 ensayos (65,4%).

Los motivos por los que estos ensayos no fueron aprobados por el CEIC del HUVH se recogen en la tabla 5.

Tabla 5: Motivos de resolución desfavorable del CEIC del HUVH

	CEIC implicado	CEIC referencia
Justificación del tratamiento/dosis	3	
Diseño del ensayo no aceptable	1	2
Aspectos éticos	2	
No adecuación definición población/criterios de inclusión	2	
Resultados negativos de eficacia	1	
Falta respuesta alegaciones del CEIC	1	
No aprobación por el CEIC de referencia	1	
No especificado	10	8
Total	21	10

Todos los ensayos clínicos no aprobados por el CEIC del HUVH de promotor comercial eran multicéntricos internacionales. Todos los ensayos no aprobados por el CEIC del HUVH en los que actuó como CEIC de referencia fueron aprobados por otros CEIC en Europa y las agencias reguladoras de los países correspondientes.

Las características de los ensayos clínicos con medicamentos con dictamen desfavorable en la evaluación por el CEIC del HUVH en el periodo de estudio en función del tipo de promotor se resumen en la tabla 6.

Tabla 6: Características de los ensayos con dictamen desfavorable en la evaluación por el CEIC del HUVH según el tipo de promotor

			Promotor comercial	Promotor no comercial	Total
Diseño	Controlado paralelo enmascarado doble ciego		13 (50,0%)	0 (0,0%)	13 (41,9%)
	Controlado paralelo enmascarado simple ciego		1 (3,8%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)
	Controlado paralelo abierto		4 (15,4%)	3 (60,0%)	7 (22,6%)
	No controlado		8 (30,8%)	2 (40,0%)	10 (32,3%)
Total			26 (83,9%)	5 (16,5%)	31 (100%)
CEIC implicado	Multicéntrico internacional	Aprobado en otros países de Europa	8 (30,8%)	1 (20,0%)	9 (29,0%)
		Aprobado por CEIC referencia y AEMPS	8 (30,8%)	0 (0,0%)	8 (25,8%)
		No aprobado	1 (3,8%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)
	Multicéntrico nacional	Aprobado por CEIC referencia y AEMPS	0 (0,0%)	1 (20,0%)	1 (3,2%)
		No aprobado	0 (0,0%)	2 (40,0%)	2 (6,5%)
CEIC referencia	Multicéntrico internacional	Aprobado en otros países de Europa	9 (34,6%)	1 (20,0%)	10 (32,3%)
Total			26 (83,9%)	5 (16,5%)	31 (100%)

Ensayos clínicos con medicamentos aprobados por el CEIC del HUVH

Características generales de los ensayos aprobados

El total de ensayos clínicos con medicamentos aprobados por el CEIC del HUVH en el periodo de estudio fue de 778, de los cuales 651 era de promotor comercial (83,7%) y 127 de promotor no comercial (16,3%). En la figura 3 se muestra la distribución de los ensayos aprobados por año, según tipo de promotor.

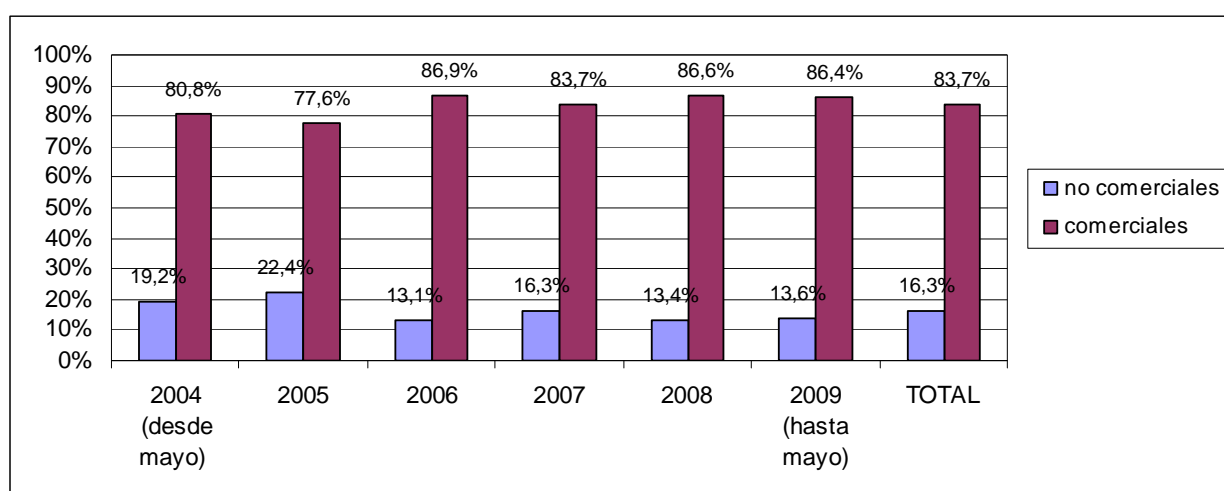


Figura 3: ensayos clínicos con medicamentos aprobados por el CEIC del HUVH según año y tipo de promotor

Para el total de los ensayos aprobados de promotor no comercial (127), en la tabla 7 se presenta la distribución según la clasificación del tipo de promotor y el ámbito del ensayo (nacional o internacional).

Tabla 7: Clasificación del tipo de promotor no comercial de los ensayos aprobados por el CEIC según el ámbito del ensayo

Tipo de promotor no comercial	Ámbito nacional	Ámbito internacional	Total
Investigador particular	42 (44,7%)	5 (15,1%)	47 (37,0%)
Grupo de investigación	19 (20,2%)	15 (45,5%)	34 (26,8%)
Sociedad/asociación científica	13 (13,8%)	7 (21,2%)	20 (15,7%)
Institución	10 (10,6%)	6 (18,2%)	16 (12,6%)
Servicio/unidad	10 (10,6%)	0 (0,0%)	10 (7,9%)
Total	94 (100%)	33 (100%)	127 (100%)

En 21 (16,5%) de los ensayos con promotor no comercial éste era un investigador particular del HUVH, y en 1 (0,8%) ensayo el promotor fue la propia institución (VHIR).

En el proceso de evaluación, el CEIC del HUVH actuó como CEIC de referencia en el 34,1% (265) de los ensayos aprobados y como CEIC implicado o local en el 56,2% (437). El 1,8% (14) de los ensayos se presentaron para evaluación según el anterior decreto (RD 1993), y por lo tanto no aplicó la emisión de un dictamen único coordinado entre CEIC de referencia y CEIC implicado. Del mismo modo, en el resto de los ensayos aprobados, 8,0% (62), no procedía establecer CEIC de referencia o implicado, ya que se trataba de ensayos de ámbito unicéntrico en España, ya fuesen de carácter nacional (29 ensayos) o internacional (32 ensayos). En el total de ensayos aprobados en los que se realizó el dictamen único en España (702), no hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución entre CEIC de referencia o implicado según el tipo de promotor (tabla 8). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,602$) entre el tiempo desde la presentación al CEIC del HUVH y la obtención del dictamen favorable cuando el CEIC actuó como CEIC de referencia (mediana: 65,00 días) o cuando actuó como CEIC implicado (mediana: 66,00 días).

El ámbito de los ensayos clínicos aprobados fue principalmente multicéntrico internacional, 632 ensayos (81,2%); 113 fueron multicéntricos nacionales (14,5%) y 33 (4,2%) unicéntricos. No obstante, esta distribución fue diferente de forma estadísticamente significativa en función del tipo de promotor del ensayo ($p < 0,001$), tal y como muestra la figura 4: en 76 de los ensayos de promotor no comercial (59,8%) el ámbito fue multicéntrico nacional, y en 33 (26,0%) multicéntrico internacional y 18 (14,2%) unicéntricos; mientras que en los ensayos comerciales, 599 (92,0%) eran multicéntricos internacionales, 37 (5,7%) multicéntricos nacionales y 15 (2,3%) unicéntricos.

Tabla 8: Actuación del CEIC del HUVH como CEIC de referencia o implicado según el tipo de promotor*

	Promotor comercial	Promotor no comercial	Total
CEIC referencia	233 (38,9%)	32 (31,1%)	265 (37,7%)
CEIC implicado	366 (61,1%)	71 (68,9%)	437 (62,3%)
Total	599 (100%)	103 (100%)	702 (100%)

* $p=0,079$

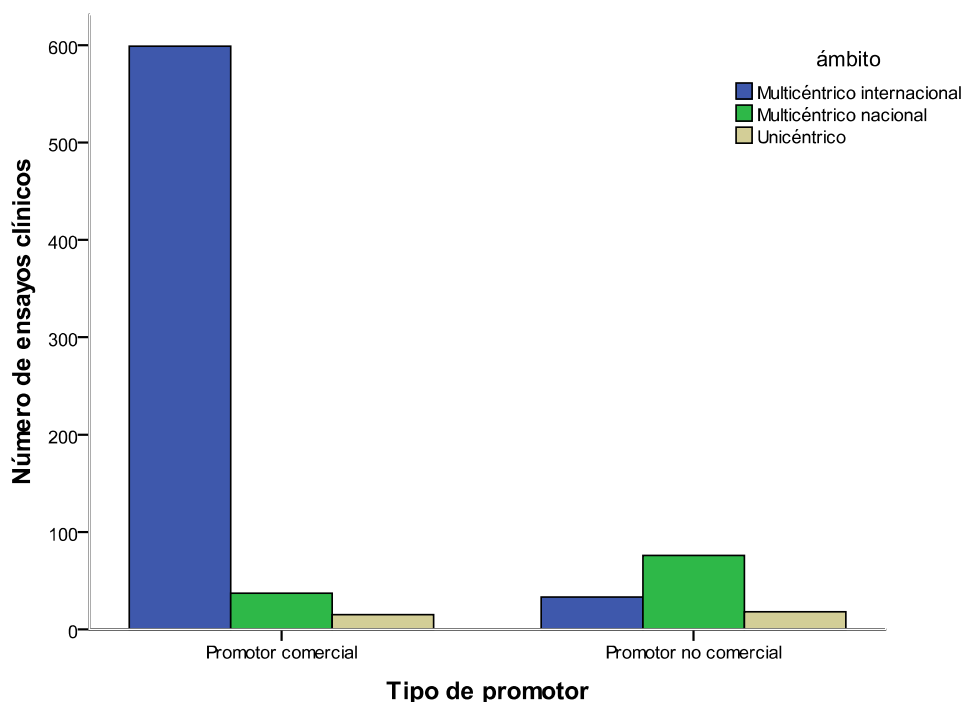


Figura 4: Distribución del número de ensayos clínicos aprobados según ámbito y tipo de promotor

En cuanto al diseño, 585 (75,2%) tenían un diseño controlado y 193 (24,8%) un diseño no controlado. No se observaron diferencias significativas en esta distribución según el tipo de promotor ($p=0,501$). El tipo de diseño más frecuente de los ensayos controlados fue el paralelo en 573 ensayos (el 74,2 % de los ensayos de promotor comercial y el 70,9% no comercial). Tan sólo 10 ensayos tuvieron un diseño cruzado (8 de promotor comercial y 2 no comercial), y 2 tuvieron otro tipo de diseño controlado (ambos de promotor comercial).

En cuanto al tipo de enmascaramiento de los ensayos controlados (585), el más frecuente fue el enmascaramiento doble ciego en 394 de los ensayos de diseño controlado (67,4%); en 173 (29,6%) el tratamiento evaluado no fue enmascarado (ensayos abiertos), en 12 (2,1%) se estableció una evaluación ciega por terceros y en 6 (1,0%) simple ciego. Esta distribución fue diferente de forma estadísticamente significativa en función del tipo de promotor del ensayo (tabla 9).

En relación a la asignación de los tratamientos evaluados en los ensayos controlados, en el 100% de los ensayos controlados de promotor no comercial (92) y en el 99,2% de promotor comercial (489) la asignación se realizó de forma aleatoria.

Tabla 9: Distribución del tipo de enmascaramiento de los ensayos controlados aprobados según el tipo de promotor

Tipo de enmascaramiento*	Promotor comercial	Promotor no comercial	Total
No enmascarado (abierto)	122 (24,7%)	51 (55,4%)	173 (29,6%)
Doble ciego	359 (72,8%)	35 (38,0%)	394 (67,4%)
Simple ciego	5 (1,0%)	1 (1,1%)	6 (1,0%)
Evaluación ciega por terceros	7 (1,4%)	5 (5,4%)	12 (2,1%)
	493 (100%)	92 (100%)	585 (100%)

*p<0,001

Los criterios de selección de los ensayos aprobados establecían la edad de la población. La mayoría de los ensayos se realizaron en población adulta, y tan sólo 37 ensayos (4,8%) se realizaron exclusivamente en población de edad pediátrica, 7 de promotor no comercial (5,5%) y 30 de promotor comercial (4,6%). En la figura 5 se muestra la distribución según las categorías de edad establecidas. No hubo diferencias estadísticamente significativas en esta distribución según el tipo de promotor ($p= 0,413$)

En el 87,5% (681) de los ensayos se permitió la inclusión de pacientes de ambos géneros, en el 3,2% (25) se permitía sólo el reclutamiento de hombres y en el 9,3% (72) sólo de mujeres. No hubo diferencias significativas en esta variable según el tipo de promotor ($p=0,517$).

Tan sólo 49 ensayos (6,3%) se plantearon como ensayos piloto o exploratorios, pero este planteamiento se produjo con más frecuencia en los ensayos de promotor no

comercial que en los de promotor comercial (19 [15,0%] frente a 30 [4,6%], respectivamente, $p < 0,001$).

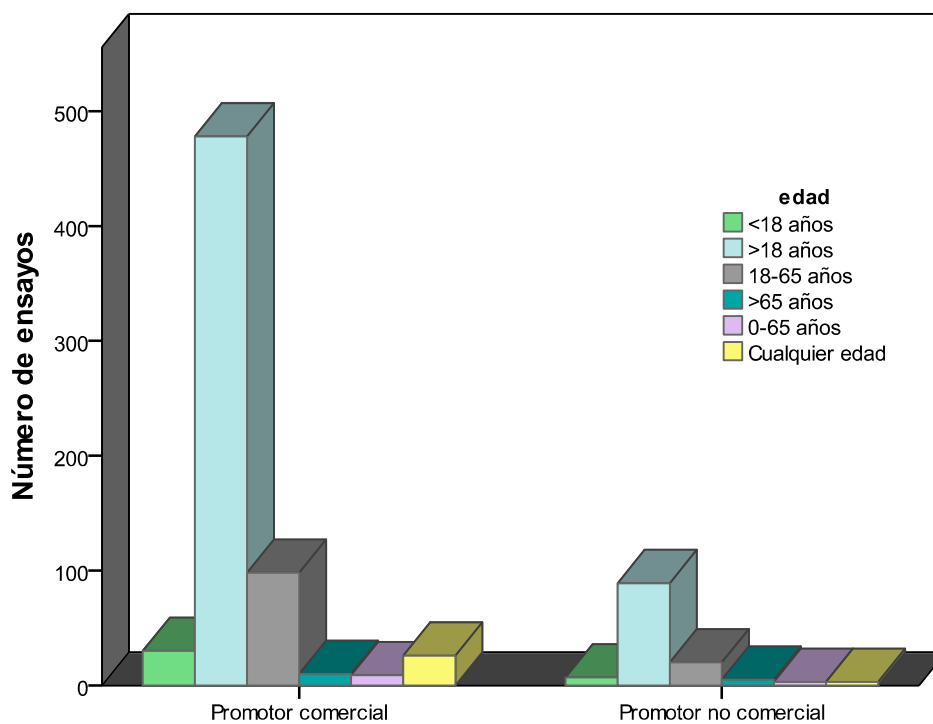


Figura 5: Distribución de las categorías de edad establecidas en los ensayos clínicos aprobados según el tipo de promotor

Los objetivos principales de los ensayos clínicos con medicamentos aprobados (en un único ensayo se puede establecer más de un objetivo principal) fueron en 40 (5,1%) la evaluación de la farmacocinética y/o farmacodinámica de los tratamientos evaluados, en 603 (77,5%) la eficacia terapéutica, en 22 (2,8%) la eficacia profiláctica, en 7 (0,9%) la eficacia diagnóstica, en 230 (29,6%) la seguridad de los tratamientos evaluados, en 1 la bioequivalencia de los tratamientos evaluados, y en 27 (3,5%) otros objetivos no clasificados en los anteriores. En 10 de éstos últimos, el objetivo era proporcionar el acceso al medicamento antes de su comercialización; en todos estos casos, el promotor del ensayo era el laboratorio farmacéutico fabricante.

En cuanto a las fases de desarrollo de los ensayos, el 8,0% de los ensayos clínicos aprobados por el CEIC del HUVH eran de fase I (62), el 28,3% de fase II (220), el 41,6% de fase III (324) y el 22,1% de fase IV (172). La distribución de las fases de los ensayos según el tipo de promotor mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (tabla 10).

Tabla 10: Distribución de las fases de los ensayos aprobados según el tipo de promotor*

Fases del ensayo	Promotor comercial	Promotor no comercial	Total
Fase I	56 (8,6%)	6 (4,7%)	62 (8,0%)
Fase II	196 (30,1%)	24 (18,9%)	220 (28,3%)
Fase III	307 (47,2%)	17 (13,4%)	324 (41,6%)
Fase IV	92 (14,1%)	80 (63,0%)	172 (22,1%)
	651 (100%)	127 (100%)	778 (100%)

* $p < 0,001$

En relación al tipo de control que se utilizó en los ensayos de diseño controlado aprobados por el CEIC ($n=585$), en un 40,0% (234) el tratamiento experimental se controló con placebo, en un 48,0% (281) se controló con un tratamiento farmacológico activo, y en un 7,7% (45) con un grupo tratado con placebo y otro fármaco activo. En el resto (25; 4,3%), el grupo control recibía un tratamiento no farmacológico o ningún tratamiento; entre ellos no se han contabilizado 3 ensayos controlados con un fármaco activo y con un tratamiento no farmacológico en el mismo ensayo, ya que se han contabilizado en el grupo con control con fármaco activo.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tipo de control según el tipo de promotor. Así entre las diferencias, los ensayos controlados con placebo

fueron más frecuentes en los ensayos de promotor comercial y los controlados con un tratamiento farmacológico activo en los de promotor no comercial (tabla 11).

Tabla 11: Tipo de control de los ensayos aprobados según el tipo de promotor*

Tipo de control	Promotor comercial	Promotor no comercial	Total
Placebo	211 (42,8%)	23 (25,0%)	234 (40,0%)
Fármaco activo	226 (45,8%)	55 (59,8%)	281 (48,0%)
Placebo y fármaco activo	42 (8,5%)	3 (3,3%)	45 (7,7%)
Otros	14 (2,8%)	11 (12,0%)	25 (4,3%)
	493 (100%)	92 (100%)	585 (100%)

*p<0,001

Del total de ensayos controlados aprobados por el CEIC en los que el tratamiento experimental se controló con un fármaco activo (326 ensayos, con o sin inclusión de un grupo control con placebo), en 132 ensayos se incluyó como tratamiento el mismo fármaco, en 87 ensayos se incluyó un fármaco diferente pero del mismo grupo terapéutico, y en 108 se incluyó un fármaco diferente de un grupo terapéutico también diferente. En un mismo ensayo clínico el tratamiento experimental podía ser controlado con más de un fármaco activo.

De los 132 ensayos que se controlaron con el mismo fármaco, en el 74,2% de los ensayos (98) se utilizó la misma presentación y en el 18,9% (25) se utilizó una presentación comercial diferente; en los ensayos restantes (9; 6,8%) no consta el tipo de presentación.

En relación a la hipótesis principal de los ensayos controlados aprobados por el CEIC, en la tabla 12 se presenta su distribución en función del tipo de promotor y sin tener en cuenta el tipo de control del ensayo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas (p=0,189).

Tabla 12: Hipótesis principal de los ensayos aprobados según el tipo de promotor*

Hipótesis principal	Promotor comercial	Promotor no comercial	Total
Superioridad	349 (70,8%)	62 (67,4%)	411 (70,3%)
No inferioridad	57 (11,6%)	7 (7,6%)	64 (10,9%)
Equivalencia	6 (1,2%)	2 (2,2%)	8 (1,4%)
Otros	44 (8,9%)	15 (16,3%)	59 (10,1%)
No hipótesis	38 (7,5%)	6 (6,5%)	43 (7,4%)
Total	493 (100%)	92 (100%)	585 (100%)

*p=0,189

La hipótesis principal del ensayo teniendo en cuenta el tipo de promotor en los ensayos controlados con fármaco activo, con placebo o con ambos se presenta en la tabla número 13.

Los ensayos clínicos aprobados por el CEIC del HUVH (777) fueron presentados por 198 investigadores principales (IP) de 47 servicios clínicos o unidades funcionales del HUVH (se ha excluido uno de los ensayos aprobados que fue evaluado por el CEIC pero como solicitud de tutela de otro centro). En la tabla 14 se expone la distribución de los ensayos por servicios según el tipo de promotor (los servicios o unidades con menos de 10 ensayos aprobados se han incluido en el apartado de otros). Los servicios clínicos con mayor número de ensayos fueron el de Oncología, Neurología, Hepatología, Enfermedades Infecciosas y el de Hematología.

Del total de los IP de los ensayos clínicos (198), 95 lo fueron de un único ensayo clínico durante el periodo (48,0%), 31 (15,7%) de dos ensayos clínicos, 16 (8,1%) de tres, 12 (6,1%) de cuatro, 10 (5,1%) de 5; el resto de investigadores (34; 17,2%) fueron IP de 6 a 44 ensayos clínicos.

Las enfermedades evaluadas en los 778 ensayos aprobados por el CEIC fueron diversas. En la tabla 15 se muestran las enfermedades más frecuentemente evaluadas, según el tipo de promotor. Las más frecuentes fueron el cáncer de mama, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los tumores sólidos avanzados no específicos, la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) y la esclerosis múltiple

El tamaño de la muestra previsto en los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH se definió en un total de 767 ensayos (98,6%), 641 (98,5%) de los ensayos comerciales aprobados y 126 (99,2%) de los ensayos no comerciales aprobados. En la tabla 16 se comparan los datos del tamaño de la muestra de los ensayos según el tipo de promotor.

Tabla 13: Hipótesis principal de los ensayos aprobados según el tipo de promotor y tipo de control

Tipo de hipótesis	Promotor comercial				Promotor no comercial			Total
	Control con placebo	Control con fármaco activo	Control con placebo y fármaco activo	Control con placebo	Control con fármaco activo	Control con placebo y fármaco activo		
Superioridad	180	120	37	17	34	2	390	
No inferioridad	0	56	1	0	6	0	63	
Equivalencia	0	6	0	0	1	0	7	
Otras	18	23	3	3	11	1	59	
No hipótesis	13	21	1	3	3	0	41	
Total	211	226	42	23	55	3	560	

Tabla 14: Servicios clínicos o unidades del HUVH de los ensayos aprobados según el tipo de promotor

Servicio / Unidad	Promotor comercial	Promotor no comercial	Total
Anestesiología y reanimación	12 (1,8%)	2 (1,6%)	14 (1,8%)
Aparato digestivo	6 (0,9%)	4 (3,1%)	10 (1,3%)
Cardiología	30 (4,6%)	8 (6,3%)	38 (4,9%)
Endocrinología	20 (3,1%)	0 (0,0%)	20 (2,6%)
Enfermedades infecciosas	27 (4,2%)	17 (13,4%)	44 (5,7%)
Hematología	27 (4,2%)	16 (12,6%)	43 (5,5%)
Hepatología	42 (6,5%)	4 (3,1%)	46 (5,9%)
Medicina Interna	27 (4,2%)	2 (1,6%)	29 (3,7%)
Nefrología	18 (2,8%)	6 (4,7%)	24 (3,1%)
Neumología	25 (3,8%)	5 (3,9%)	30 (3,9%)
Neurología	62 (9,5%)	6 (4,7%)	68 (8,8%)
Oftalmología	8 (1,2%)	6 (4,7%)	14 (1,8%)
Oncohematología pediátrica	9 (1,4%)	3 (2,4%)	12 (1,5%)
Oncología	185 (28,5%)	27 (21,3%)	212 (27,3%)
Pediatría	12 (1,8%)	1 (0,8%)	13 (1,7%)
Psiquiatría	10 (1,5%)	4 (3,1%)	14 (1,8%)
Reumatología	24 (3,7%)	1 (0,8%)	25 (3,2%)
Traumatología	12 (1,8%)	0 (0,0%)	12 (1,5%)
Urología	16 (2,5%)	0 (0,0%)	16 (2,1%)
Otros	78 (12,0%)	15 (11,8%)	93 (12,0%)
Total	650 (100%)	127 (100%)	777 (100%)

Tabla 15: Enfermedades evaluadas en los ensayos aprobados según el tipo de promotor

Servicio / Unidad	Promotor comercial	Promotor no comercial	Total
Alteraciones de la mácula	6 (0,9%)	4 (3,1%)	10 (1,3%)
Artritis reumatoide	13 (2,0%)	0 (0,0%)	13 (1,7%)
Asma	9 (1,4%)	0 (0,0%)	9 (1,2%)
Cáncer colorrectal	17 (2,6%)	7 (5,5%)	24 (3,1%)
Cáncer de cabeza y cuello	11 (1,7%)	0 (0,0%)	11 (1,4%)
Cáncer de mama	45 (6,9%)	7 (5,5%)	52 (6,7%)
Cáncer de ovario	16 (2,5%)	1 (0,8%)	17 (2,2%)
Cáncer de páncreas	14 (2,2%)	1 (0,8%)	15 (1,9%)
Cáncer de próstata	17 (2,6%)	3 (2,4%)	20 (2,6%)
Cáncer de pulmón	20 (3,1%)	1 (0,8%)	21 (2,7%)
Cáncer renal	10 (1,5%)	2 (1,6%)	12 (1,5%)
Cirrosis hepática	5 (0,8%)	3 (2,4%)	8 (1,0%)
Diabetes mellitus tipo II	19 (2,9%)	0 (0,0%)	19 (2,4%)
Enfermedad de Parkinson	12 (1,8%)	1 (0,8%)	13 (1,7%)
Enfermedad tromboembólica	11 (1,7%)	0 (0,0%)	11 (1,4%)
Esclerosis múltiple	26 (4,0%)	1 (0,8%)	27 (3,5%)
Fibromialgia	8 (1,2%)	0 (0,0%)	8 (1,0%)
Hepatitis crónica por VHB	8 (1,2%)	0 (0,0%)	8 (1,0%)
Hepatitis crónica por VHC	25 (3,8%)	2 (1,6%)	27 (3,5%)
Hipertensión pulmonar	9 (1,4%)	2 (1,6%)	11 (1,4%)
Ictus	8 (1,2%)	2 (1,6%)	10 (1,3%)
Insuficiencia cardiaca	8 (1,2%)	0 (0,0%)	8 (1,0%)
Infección por VIH	21 (3,2%)	10 (7,8%)	31 (4,0%)
Insuficiencia renal crónica	8 (1,2%)	1 (0,8%)	9 (1,2%)
Leucemia	9 (1,4%)	4 (3,1%)	13 (1,7%)
Linfoma	10 (1,5%)	8 (6,3%)	18 (2,3%)
Lupus	9 (1,4%)	1 (0,8%)	10 (1,3%)
Síndrome coronario agudo	8 (1,2%)	0 (0,0%)	8 (1,0%)
Trasplante hepático	6 (0,9%)	2 (1,6%)	8 (1,0%)
Tumor sólido avanzado	27 (4,2%)	2 (1,6%)	29 (3,7%)
Otros	236 (36,3%)	62 (48,8%)	298 (38,3%)
Total	651 (100%)	127 (100%)	778 (100%)

Tabla 16: Tamaño de la muestra de los ensayos aprobados según el tipo de promotor*

		Promotor comercial	Promotor no comercial	Total
Mediana (nº pacientes)		320	127	280
Percentiles	25	120	58	100
	75	755	277	680
Tamaño muestra mínimo		8	18	8
Tamaño muestra máximo		19.500	10.000	19.500
Media (DE)		859,01 (2103,900)	422,39 (1196,206)	787,29 (1989,473)
Total de ensayos		641 (100%)	126 (100%)	767 (100%)

*p<0,001

Tratamientos experimentales evaluados en los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH

En los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH en el periodo de estudio (778) se evaluaron un total de 993 medicamentos en investigación en la rama o las ramas de tratamiento consideradas en el grupo experimental del ensayo. En la tabla 17 se presenta el número de fármacos evaluados por ensayo según el tipo de promotor, hay que tener en cuenta que en cada estudio se puede haber evaluado más de un fármaco en el grupo experimental.

Los grupos terapéuticos según la clasificación ATC de los 993 fármacos evaluados se muestran en la tabla 18.

En el momento de la evaluación de los ensayos clínicos, de los 993 fármacos evaluados, en los ensayos de promotor no comercial se consideraron pertenecientes a un subgrupo químico-terapéutico farmacológico de la clasificación ATC previamente existente el 96,5% (192) y tan sólo el 3,5% (7) se consideró que no pertenecía a un subgrupo existente. En los ensayos de promotor comercial, el

71,3% (566) de los fármacos se consideró perteneciente a un subgrupo existente, y el 28,7% (228) no pertenecía a un grupo existente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Tabla 17: Número de fármacos por ensayo evaluados en el grupo experimental según el tipo de promotor*

	Promotor comercial	Promotor no comercial	Total
Un fármaco	545 (83,7%)	81 (63,8%)	626 (80,5%)
Dos fármacos	75 (11,5%)	29 (22,8%)	104 (13,4%)
Tres fármacos	25 (3,8%)	9 (7,1%)	34 (4,4%)
Cuatro fármacos	6 (0,9%)	7 (5,5%)	13 (1,7%)
Cinco fármacos	0 (0,0%)	1 (0,8%)	1 (0,1%)
Total (nº ensayos)	651 (100%)	127 (100%)	778 (100%)

* $p < 0,001$

Tabla 18: Grupos terapéuticos según la clasificación ATC de los fármacos evaluados en el grupo experimental según el tipo de promotor

Grupos terapéuticos ATC	Promotor comercial	Promotor no comercial	Total
A: Tracto alimentario y metabolismo	39 (4,9%)	6 (3,0%)	45 (4,5%)
B: Sangre y órganos hematopoyéticos	69 (8,7%)	8 (4,0%)	77 (7,8%)
C: Sistema cardiovascular	41 (5,2%)	14 (7,0%)	55 (5,5%)
G: Preparados genitourinarios y hormonas sexuales	16 (2,0%)	3 (1,5%)	19 (1,9%)
H: Preparados hormonales sistémicos, excluidas hormonas sexuales e insulinas	20 (2,5%)	7 (3,5%)	27 (2,7%)
J: Antiinfecciosos para uso sistémico	95 (12,0%)	28 (14,1%)	123 (12,4%)
L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	390 (49,1%)	112 (56,3%)	502 (50,6%)
M: Sistema musculoesquelético	15 (1,9%)	4 (2,0%)	19 (1,9%)
N: Sistema nervioso	68 (8,6%)	8 (4,0%)	76 (7,7%)
R: Sistema respiratorio	17 (2,1%)	1 (0,5%)	18 (1,8%)
S: Órganos de los sentidos	7 (0,9%)	4 (2,0%)	11 (1,1%)
V: Varios	17 (2,1%)	4 (2,0%)	21 (2,1%)
Total	794 (100%)	199 (100%)	993 (100%)

Además, en el 90,6% (115) de los ensayos de promotor no comercial se evaluaron medicamentos comercializados, mientras que en los de promotor comercial se evaluaron tan sólo en el 28,3% (184) de los ensayos ($p < 0,001$). En la tabla 19 se muestra la distribución del estado de comercialización de los diferentes medicamentos evaluados en los ensayos aprobados según el tipo de promotor.

Tabla 19: Estado de comercialización de los fármacos evaluados en el grupo experimental según el tipo de promotor.

Estado de comercialización		Promotor comercial	Promotor no comercial	Total
Comercializado	Nueva condición uso	37 (4,6%)	32 (16,1%)	69 (6,9%)
	Nueva indicación	117 (14,7%)	94 (47,2%)	211 (21,2%)
	Nueva población	14 (1,8%)	14 (7,0%)	28 (2,8%)
	Indicación y condición autorizadas	148 (18,6%)	47 (23,6%)	195 (19,6%)
No comercializado	Nuevo fármaco	444 (55,9%)	10 (5,0%)	454 (45,7%)
	Nueva presentación	34 (4,3%)	2 (1,0%)	36 (3,6%)
Total		794 (100%)	199 (100%)	993 (100%)

Los fármacos evaluados fueron predominantemente de síntesis química. En la tabla 20 se muestra la distribución según el tipo de síntesis de los diferentes fármacos evaluados en los ensayos aprobados según el tipo de promotor.

Tabla 20: Tipo de síntesis de los fármacos evaluados en el grupo experimental según el tipo de promotor*

	Promotor comercial	Promotor no comercial	Total
Síntesis química	594 (74,8%)	168 (84,4%)	762 (76,7%)
Síntesis biológica	28 (3,5%)	4 (2,0%)	32 (3,2%)
Síntesis biotecnológica	172 (21,7%)	27 (13,6%)	199 (20,0%)
Total	794 (100%)	199 (100%)	993 (100%)

*p=0,017

La vía de administración de los fármacos evaluados más comúnmente utilizada fue la oral, seguida de la intravenosa y la subcutánea. En los 7 ensayos en los que la administración del fármaco evaluado se realizaba por más de una vía, se ha considerado únicamente la vía más utilizada. En la tabla 21 se presenta la distribución de la vía de administración de los fármacos evaluados en función del tipo de promotor.

Tabla 21: Vía de administración de los fármacos evaluados en el grupo experimental según el tipo de promotor

Vía de administración	Promotor comercial	Promotor no comercial	Total
Oral	410 (51,6%)	94 (47,2%)	504 (50,8%)
Intravenosa	254 (32,0%)	80 (40,2%)	334 (33,6%)
Subcutánea	71 (8,9%)	7 (3,5%)	78 (7,9%)
Intramuscular	12 (1,5%)	3 (1,5%)	15 (1,5%)
Tópica	4 (0,5%)	0 (0,0%)	4 (0,4%)
Inhalatoria	19 (2,4%)	3 (1,5%)	22 (2,2%)
Otras	24 (3,0%)	12 (6,0%)	36 (3,6%)
Total	794 (100%)	199 (100%)	993 (100%)

Los 993 fármacos evaluados suponen un total de 468 fármacos/principios activos/combinaciones distintas definidas; en 36 casos no se ha podido determinar la información de la DCI (ver anexo III).

VARIABLES PRINCIPALES EVALUADAS EN LOS ENSAYOS APROBADOS

En los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH en el periodo de estudio (778) se definieron 855 variables principales. Aunque en más del 90% de los ensayos se definió una única variable principal, en algunos ensayos se consideró más de una

variable principal. En la tabla 22 se presentan el número de variables consideradas como principales por ensayo según el tipo de promotor.

Tabla 22: Número de variables principales por ensayo según el tipo de promotor*

	Promotor comercial	Promotor no comercial	Total
Una variable principal	592 (90,9%)	117 (92,1%)	709 (91,1%)
Dos variables principales	54 (8,3%)	7 (5,5%)	61 (7,8%)
Tres variables principales	5 (0,8%)	3 (2,4%)	8 (1,0%)
Total (nº ensayos)	651 (100%)	127 (100%)	778 (100%)

*p=0,137

En el momento de la evaluación de los ensayos clínicos, se clasificó la naturaleza de la variable de las 855 variables principales de los ensayos aprobados. Tal y como se puede ver en la tabla 23 las variables podían combinar más de un tipo de naturaleza.

Tabla 23: Naturaleza de las variables principales definidas en los ensayos aprobados por el CEIC según el tipo de promotor

Naturaleza de la variable principal	Promotor comercial	Promotor no comercial	Total
Clínica	241 (33,7%)	48 (34,3%)	289 (33,8%)
Clínica + laboratorio	132 (18,5%)	14 (10,0%)	146 (17,1%)
Clínica + imagen	50 (7,0%)	16 (11,4%)	66 (7,7%)
Clínica + laboratorio + imagen	6 (0,8%)	3 (2,1%)	9 (1,1%)
Clínica + otras	4 (0,6%)	0 (0,0%)	4 (0,5%)
Clínica + laboratorio + otras	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Laboratorio	121 (16,9%)	31 (22,1%)	152 (17,8%)
Laboratorio + imagen	7 (1,0%)	1 (0,7%)	8 (0,9%)
Laboratorio + otras	2 (0,3%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Imagen	119 (16,6%)	20 (14,3%)	139 (16,3%)
Imagen + otras	0 (0,0%)	1 (0,7%)	1 (0,1%)
Otras	32 (4,5%)	6 (4,3%)	38 (4,4%)
Total	715 (100%)	140 (100%)	855 (100%)

Del mismo modo, se muestra en la tabla 24 la clasificación del tipo de variable principal. La distribución del tipo de variables definidas como principal mostró diferencias estadísticamente significativas según el tipo de promotor del ensayo ($p < 0,001$).

Tabla 24: Tipo de variable principal definida en los ensayos aprobados por el CEIC según el tipo de promotor*

	Promotor comercial	Promotor no comercial	Total
Continua	188 (26,3%)	29 (20,7%)	217 (25,4%)
Dicotómica/categorica	254 (35,5%)	77 (55,0%)	331 (38,7%)
Supervivencia	136 (19,0%)	21 (15,0%)	157 (18,4%)
Otras	137 (19,2%)	13 (9,3%)	150 (17,5%)
Total	715 (100%)	140 (100%)	855 (100%)

*p<0,001

Registro EU-CTR de los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH

Del total de los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH (778), en EU-CTR constaban como registrados 701 (90,1%), 594 de promotor comercial (91,3%) y 107 de promotor no comercial (84,3%)(p=0,022). No obstante, de los ensayos de promotor comercial registrados, en 61 (9,4%) no constaba el registro de la autoridad reguladora española (AEMPS); es decir, los ensayos habían sido registrados por otras autoridades competentes de otros países europeos, pero no de España.

De los ensayos de promotor comercial, no constaba el registro de 57 (8,8%); en 7 ensayos no aplicaba el registro en EU-CTR (fueron tramitados con la regulación previa a la Directiva Europea), y de los restantes, 30 eran ensayos de Fase I (los ensayos de Fase I no son registrados de forma sistemática por las agencias reguladoras que tienen la competencia en Europa de su autorización). De los ensayos de promotor no comercial, 20 ensayos clínicos (15,7%) no constaban en el registro, en 6 ensayos no aplicaba el registro en EU-CTR y 4 eran ensayos de Fase I.

Un total de 640 ensayos aprobados por el CEIC del HUVH habían sido registrados en EU-CTR por la AEMPS, 533 ensayos de promotor comercial (83,3%) y 107 ensayos de promotor no comercial (16,7%). Dado que los ensayos registrados por la AEMPS son los aprobados por la misma, no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,531$) entre los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH y los registrados en EU-CTR por la AEMPS según el tipo de promotor (comercial 81,9% de los ensayos o no comercial 84,3% de los ensayos).

De los 606 ensayos aprobados y registrados en EU-CTR en los que se realizó dictamen único (es decir, en que el CEIC del HUVH actuó como CEIC implicado o CEIC de referencia), el CEIC actuó como CEIC implicado en 387 ensayos (en uno de estos ensayos la fecha del CEIC de referencia no está registrada en EU-CTR, y por lo tanto no se ha tenido en cuenta en el análisis) y como CEIC de referencia en 219 ensayos. No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,513$) entre el tiempo desde el dictamen favorable del CEIC de referencia y la obtención de la aprobación de la AEMPS cuando el CEIC del HUVH actuó como CEIC de referencia (mediana: 25,00 días) o cuando actuó como CEIC implicado (mediana: 25,00 días). En cambio, sí hubo diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$) en el tiempo transcurrido desde el dictamen favorable del CEIC de referencia y la aprobación de la AEMPS según el tipo de promotor (tabla 25).

Del total de ensayos aprobados por el CEIC del HUVH, el estado que constaba de los mismos en el registro EU-CTR según el tipo de promotor se presenta en la tabla 26.

Tabla 25: Tiempo transcurrido desde el dictamen favorable del CEIC de referencia y la obtención de la aprobación de la AEMPS en el registro EU-CTR según tipo de promotor*

		Promotor comercial	Promotor no comercial	Total
Mediana (días)		22,00	49,50	25,00
Percentiles	25	14,00	25,00	14,00
	75	42,00	93,50	49,00
Mínimo		-95**	3	-95**
Máximo		426	2152	2152
Total de ensayos		513 (100%)	92 (100%)	605*** (100%)

*p<0,001

**en 3 ensayos consta en el registro EU-CTR una fecha de aprobación de la AEMPS anterior a la aprobación del CEIC

***no se ha incluido el ensayo en el que la fecha del CEIC de referencia no está registrada en EU-CTR

Tabla 26: Estado de los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH y registrados en EU-CTR por la AEMPS según el tipo de promotor*

Estado en EU-CTR	Promotor comercial	Promotor no comercial	Total
“Completed”	151 (28,3%)	19 (17,8%)	170 (26,6%)
“Ongoing”	343 (64,4%)	82 (76,6%)	425 (66,4%)
“Prematurely ended”	33 (6,2%)	5 (4,7%)	38 (5,9%)
“Restarted”	3 (0,6%)	0 (0,0%)	3 (0,5%)
“Temporarily halted”	3 (0,6%)	1 (0,9%)	4 (0,6%)
Total	533 (100%)	107 (100%)	640 (100%)

Registro en ClinicalTrials.gov de los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH

Del total de los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH (778), en ClinicalTrials.gov constaban como registrados 668 (85,9%). El número de ensayos

registrados fue estadísticamente diferente en función del tipo de promotor ($p < 0,001$): 597 (91,7%) ensayos de promotor comercial y 71 (55,9%) de promotor no comercial.

El estado que constaba de estos ensayos clínicos en el registro ClinicalTrials.gov según el tipo de promotor se presenta en la tabla 27. Los ensayos “terminated” y “suspended” de este registro, son ensayos que han finalizado anticipadamente.

Tabla 27: Estado de los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH y registrados en Clinicaltrials.gov según el tipo de promotor

Estado en ClinicalTrials.gov	Promotor comercial	Promotor no comercial	Total
“Completed”	433 (72,5%)	41 (57,7%)	474 (71,0%)
“Terminated”	98 (16,4%)	5 (7,0%)	103 (15,4%)
“Ongoing, not recruiting”	42 (7,0%)	7 (9,9%)	49 (7,3%)
“Recruiting”	8 (1,3%)	4 (5,6%)	12 (1,8%)
“Withdrawn prior to enrollment”	4 (0,7%)	1 (1,4%)	5 (0,7%)
“Approved for marketing”	3 (0,5%)	0 (0,0%)	3 (0,4%)
“Suspended”	1 (0,2%)	1 (1,4%)	2 (0,3%)
“Others”	2 (0,3%)	0 (0,0%)	2 (0,3%)
Información del estado no actualizada	6 (1,0%)	12(16,9%)	18 (2,7%)
Total	597 (100%)	71 (100%)	668 (100%)

La información de los resultados de los ensayos tal y como consta en el registro ClinicalTrials.gov se viene incluyendo en el mismo desde septiembre de 2008. De los 668 ensayos aprobados por el CEIC del HUVH en el periodo de este estudio y que constaban en este registro, un total de 297 (44,5%) disponían de resultados del ensayo en ClinicalTrials.gov; tan sólo uno de estos registros corresponde a un ensayo de promotor no comercial.

Desarrollo o ejecución de los ensayos clínicos con medicamentos aprobados por el CEIC del HUVH

Datos sobre el inicio de los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH

Del total de 778 ensayos aprobados en el periodo de estudio, la fecha de inicio del ensayo estaba recogida en la base de datos del CEIC del HUVH en un 76,6% (596) de casos: 79,0% (514) de los de promotor comercial y 64,6% (82) de los de promotor no comercial.

El tiempo desde la fecha de aprobación del CEIC del HUVH hasta el inicio del ensayo en el HUVH fue superior en los ensayos de promotor no comercial en comparación con los de promotor comercial, diferencias que fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (tabla 28).

Del mismo modo, el tiempo desde la fecha de aprobación de la AEMPS, según el registro EU-CTR, hasta el inicio del ensayo en el HUVH fue superior en los ensayos de promotor no comercial frente a los de promotor comercial, diferencias que fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (tabla 29).

Tabla 28: Tiempo desde la aprobación del CEIC del HUVH hasta el inicio del ensayo en el HUVH según tipo de promotor*

		Promotor comercial	Promotor no comercial	Total
Mediana (días)		150,00	273,00	166,50
Percentiles	25	96,50	194,75	103,00
	75	232,00	481,50	262,00
Mínimo		0	26	0
Máximo		998	1789	1789
Total de ensayos		514 (100%)	82 (100%)	596 (100%)

*p<0,001

Tabla 29: Tiempo desde la aprobación de la AEMPS hasta el inicio del ensayo en el HUVH según tipo de promotor*

		Promotor comercial	Promotor no comercial	Total
Mediana (días)		126,50	206,00	144,00
Percentiles	25	75,75	137,00	81,00
	75	238,00	388,00	254,00
Mínimo		0	44	0
Máximo		893	989	989
Total de ensayos		466 (100%)	75 (100%)	541 (100%)

*p<0,001

El tiempo desde la fecha de aprobación de la AEMPS hasta el inicio del ensayo en el HUVH fue distinto en función de si el diseño era controlado o no controlado, estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,028$). Sin embargo, si se evaluaba en función del tipo de promotor, las diferencias según si el tipo de diseño era controlado o no, sólo eran significativas para los ensayos de promotor comercial ($p=0,003$), pero no para los de promotor no comercial ($p=0,726$) (tabla 30).

Tabla 30: Tiempo desde la aprobación de la AEMPS hasta el inicio del ensayo en el HUVH según tipo de diseño y promotor.

		Ensayos controlados		Ensayos no controlados	
		Comercial	No comercial	Comercial	No comercial
Mediana (días)		141,00	200,50	98,00	225,00
Percentiles	25	81,00	137,75	54,00	133,00
	75	252,00	371,75	200,00	524,00
Mínimo		0	44	4	70
Máximo		893	918	892	989
Total de ensayos		359	52	107	23

Teniendo en cuenta únicamente los ensayos controlados, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo desde la fecha de aprobación de la AEMPS hasta el inicio del ensayo en el HUVH según si el ensayo era enmascarado doble ciego o no ($p=0,668$), y según si el ensayo incluía una rama de tratamiento con placebo o no ($p=0,531$); estos resultados fueron similares para los ensayos de promotor comercial y los de promotor no comercial.

Datos sobre la finalización de los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH

En cuanto a la finalización del ensayo, del total de 778 ensayos aprobados en el periodo de estudio, la fecha de inicio y finalización estaba recogida en la base de datos del CEIC del HUVH en un 69,5% (540) de los ensayos: 74,2% (483) de los de promotor comercial y 44,9% (57) de los de promotor no comercial.

Según los datos registrados, el tiempo desde la fecha del inicio del ensayo en el HUVH hasta la finalización del mismo en el centro fue superior en los ensayos de promotor no comercial en comparación con los de promotor comercial, diferencias que fueron estadísticamente significativas ($p<0,001$) (tabla 31).

Tabla 31: Tiempo desde el inicio hasta la finalización del ensayo en el HUVH según tipo de promotor*

		Promotor comercial	Promotor no comercial	Total
Mediana (días)		830,00	1140,00	850,00
Percentiles	25	493,00	784,50	517,25
	75	1166,00	1669,00	1185,25
Mínimo		0	25	0
Máximo		3334	2829	3334
Total de ensayos		483 (100%)	57 (100%)	540 (100%)

*p<0,001

Datos sobre el seguimiento de los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH

En la tabla 32 se muestran los datos sobre el estado o seguimiento de los ensayos aprobados en el periodo de este estudio en la BDD del CEIC y el seguimiento global (que sintetiza la información contenida en el conjunto de la BDD del CEIC y los registros públicos revisados) según el tipo de promotor de los ensayos.

Tabla 32: Datos de seguimiento de los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH según el tipo de promotor*

	Datos de BDD del CEIC		Datos de seguimiento global	
	Promotor comercial	Promotor no comercial	Promotor comercial	Promotor no comercial
Finalización	492 (75,6%)	69 (54,3%)	477 (73,3%)	73 (57,5%)
Finalización anticipada	84 (12,9%)	12 (9,4%)	117 (18,0%)	15 (11,8%)
Cancelación anticipada	40 (6,1%)	10 (7,9%)	13 (2,0%)	9 (7,1%)
Activos	30 (4,6%)	26 (20,5%)	39 (6,0%)	21 (16,5%)
No información	5 (0,8%)	10 (7,9%)	5 (0,8%)	9 (7,1%)
Total	651 (100%)	127 (100%)	651 (100%)	127 (100%)

*p<0,001

En relación con la información de seguimiento recibida por el CEIC del HUVH, de los ensayos aprobados, se ha recibido el informe final de un 53,1% (413) de los ensayos aprobados; si se tiene en cuenta el total de ensayos registrados por el CEIC como finalizados, se notificó el informe final al CEIC de un 62,3% (409). Además, también se notificó el informe final de 4 ensayos registrados por el CEIC HUVH como cancelados anticipadamente. La presentación del informe final al CEIC fue más frecuente entre los ensayos de promotor comercial (58,7%; 382 ensayos) que entre los de promotor no comercial (24,2%; 31 ensayos), diferencias que fueron estadísticamente significativas (p<0,001).

Difusión de los resultados de los ensayos clínicos con medicamentos aprobados por el CEIC del HUVH

De los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH y que cumplían los criterios de búsqueda de publicaciones, se han publicado un total de 447 (60,2%) que suponen

un total de 441 publicaciones (incluidas en Anexo IV); 404 de promotor comercial (63,8%) y 43 (39,4%) de promotor no comercial. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (tabla 33).

Tabla 33: Publicación de los resultados según el tipo de promotor*

	Promotor comercial	Promotor no comercial	Total
PUBLICADO	404 (63,8%)	43 (39,4%)	447** (60,2%)
NO PUBLICADO	229 (36,2%)	66 (60,6%)	295 (39,8%)
Total	633 (100%)	109 (100%)	742 (100%)

* $p < 0,001$

**441 publicaciones (en una misma publicación se incluyeron resultados de más de un ensayo clínico)

Del total de los ensayos publicados (447), el 84,3% (377) estaban finalizados según datos del seguimiento global, el 12,1% (54) finalizaron anticipadamente, y el 3,6% (16) estaban en activo. Estos resultados no fueron diferentes de forma estadísticamente significativa según el tipo de promotor ($p = 0,237$).

En cuanto al tiempo transcurrido hasta la publicación, si se tiene en cuenta el tiempo desde la fecha de finalización del ensayo recogida en la base de datos del CEIC del HUVH hasta la difusión de los resultados, hay una tendencia a que el tiempo fuese superior en los ensayos de promotor comercial ($p = 0,090$). Mientras que si se tiene en cuenta desde la fecha de aprobación del ensayo por el CEIC del HUVH hasta la difusión de los resultados, el tiempo fue superior en los ensayos de promotor no comercial en comparación con los de promotor comercial, diferencias que fueron estadísticamente significativas ($p = 0,001$) (tabla 34).

Tabla 34: Tiempo transcurrido hasta la publicación de los resultados según tipo de promotor

		Según fecha finalización BDD CEIC HUVH		Según fecha de aprobación BDD CEIC HUVH	
		Promotor comercial	Promotor no comercial	Promotor comercial	Promotor no comercial
Mediana (meses)		23,00	19,50	56,00	67,00
Percentiles	25	11,00	0,75	45,00	57,00
	75	35,00	32,50	69,00	81,00
Mínimo		-46,00	-59,00	14	15
Máximo		83,00	76,00	115	116
Total de ensayos		389 (100%)*	36 (100%)*	404 (100%)	43 (100%)

*En 22 de los 447 ensayos publicados no se registró las fechas de finalización del ensayo en la BDD del CEIC del HUVH, fecha disponible para el 95,1% de los ensayos publicados (en el 96,3% de los ensayos comerciales publicados y en el 83,7% de los ensayos no comerciales está registrada la fecha de finalización)

Características de los ensayos clínicos con medicamentos publicados

En cuanto al diseño, la proporción de ensayos controlados que fueron publicados (354; 63,8% del total de los ensayos controlados) fue superior a la proporción de ensayos no controlados publicados (93; 49,7% del total de ensayos no controlados) ($p=0,001$). Esta distribución fue diferente para los ensayos de promotor comercial y promotor no comercial (tabla 35).

Tabla 35: Publicación de los ensayos según diseño y tipo de promotor

	Promotor comercial		Promotor no comercial		Total
	Publicado	No publicado	Publicado	No publicado	
Diseño controlado	319 (66,9%)	158 (33,1%)	35 (44,9%)	43 (55,1%)	555 (74,8%)
Diseño no controlado	85 (54,5%)	71 (45,5%)	8 (25,8%)	23 (74,2%)	187 (25,2%)
Total	404 (63,8%)	229 (36,2%)	43 (39,4%)	66 (60,6%)	742 (100%)

La proporción de ensayos de ámbito internacional que fueron publicados (400; 65,0%) fue casi del doble que la de los ensayos internacionales no publicados (215; 35,0%), mientras que en los de ámbito multicéntrico nacional el comportamiento fue el inverso (36 ensayos publicados, 35,3%; 66 ensayos no publicados, 64,7%); el 44% (11) de los ensayos de ámbito unicéntrico fueron publicados, mientras que el 56% (14) de los ensayos unicéntricos no se publicaron. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Cuando estos datos se analizaron según el tipo de promotor, estas proporciones fueron diferentes para los ensayos de promotor no comercial de ámbito multicéntrico internacional, en los que la diferencia entre el porcentaje de ensayos publicados y no publicados fue inferior. También fueron diferentes las proporciones de los ensayos publicados y no publicados de ámbito nacional unicéntricos, tanto en los ensayos de promotor comercial como no comercial, aunque en direcciones opuestas (tabla 36).

Tabla 36: Publicación de los ensayos según ámbito y tipo de promotor

	Promotor comercial		Promotor no comercial		Total
	Publicado	No publicado	Publicado	No publicado	
Multicéntrico internacional	384 (65,6%)	201 (34,4%)	16 (53,3%)	14 (46,7%)	615 (82,9%)
Multicéntrico nacional	12 (36,4%)	21 (63,6%)	24 (34,8%)	45 (65,2%)	102 (13,7%)
Unicéntrico	8 (53,3%)	7 (46,7%)	3 (30,0%)	7 (70,0%)	25 (3,4%)
Total	404 (63,8%)	229 (36,2%)	43 (39,4%)	66 (60,6%)	742 (100%)

En cuanto a las fases de los ensayos, la proporción de ensayos de fase III que fueron publicados (223; 70,1% de los ensayos de fase III) fue muy superior a la proporción de ensayos de fase III no publicados (95; 29,9% de los ensayos de fase III); en el resto de fases las diferencias fueron menores: publicación del 56,7% (34)

de los ensayos de fase I, del 54,8% (115) de fase II y del 48,7% (75) de fase IV ($p < 0,001$).

Las diferencias en la distribución de las publicaciones según la fase del ensayo y el tipo de promotor se produjo especialmente en los ensayos de fase II y IV de promotor no comercial (tabla 37).

Tabla 37: Distribución de la publicación de los ensayos según las fases del ensayo y tipo de promotor

	Promotor comercial		Promotor no comercial		Total
	Publicado	No publicado	Publicado	No publicado	
Fase I	32 (57,1%)	24 (42,9%)	2 (50,0%)	2 (50,0%)	60 (8,1%)
Fase II	108 (57,1%)	81 (42,9%)	7 (33,3%)	14 (66,7%)	210 (28,3%)
Fase III	212 (70,4%)	89 (29,6%)	11 (64,7%)	6 (35,3%)	318 (42,9%)
Fase IV	52 (59,8%)	35 (40,2%)	23 (34,3%)	44 (65,7%)	154 (20,8%)
Total	404 (63,8%)	229 (36,2%)	43 (39,4%)	66 (60,6%)	742 (100%)

La proporción de ensayos que evaluaron medicamentos comercializados en el grupo experimental que fueron publicados (154; 55,2%) fue ligeramente superior a la proporción de no publicados. Claramente superior fue la proporción de ensayos que evaluaron medicamentos no comercializados y que fueron publicados (293; 63,3%) en comparación con los no publicados ($p=0,030$).

En la tabla 38 se muestra la distribución de la publicación de los ensayos según el estado de comercialización del medicamento evaluado y del tipo de promotor.

Tabla 38: Publicación de los ensayos según el estado de comercialización del medicamento evaluado en el grupo experimental y tipo de promotor

Estado de comercialización	Promotor comercial		Promotor no comercial		Total
	Publicado	No publicado	Publicado	No publicado	
Comercializado	116 (64,4%)	64 (35,6%)	38 (38,4%)	61 (61,6%)	279 (37,6%)
No comercializado	288 (63,6%)	165 (36,4%)	5 (50,0%)	5 (50,0%)	463 (62,4%)
Total	404 (63,8%)	229 (36,2%)	43 (39,4%)	66 (60,6%)	742 (100%)

La tabla 39 muestra la distribución de los ensayos publicados y no publicados por servicios del HUVH. En los servicios clínicos de Cardiología, Endocrinología, Hepatología, Neumología, Neurología, Reumatología y Traumatología la proporción de ensayos publicados fue casi del doble respecto a la de no publicados. No obstante, cuando se analiza el porcentaje de ensayos publicados y no publicados según el tipo de promotor, las diferencias de publicación por servicio sólo se observan para los ensayos de promotor comercial pero no para los de promotor no comercial.

Tabla 39: Publicación de los ensayos según los servicios clínicos o unidades del HUVH

Servicio / Unidad	Publicado	No publicado	Total
Anestesiología y reanimación	8 (1,8%)	6 (2,0%)	14 (1,9%)
Aparato digestivo	4 (0,9%)	5 (1,7%)	9 (1,2%)
Cardiología	29 (6,5%)	8 (2,7%)	37 (5,0%)
Endocrinología	14 (3,1%)	6 (2,0%)	20 (2,7%)
Enfermedades infecciosas	19 (4,3%)	23 (7,8%)	42 (5,7%)
Hematología	22 (4,9%)	20 (6,8%)	42 (5,7%)
Hepatología	30 (6,7%)	16 (5,4%)	46 (6,2%)
Medicina Interna	17 (3,8%)	12 (4,1%)	29 (3,9%)
Nefrología	10 (2,2%)	13 (4,4%)	23 (3,1%)
Neumología	17 (3,8%)	7 (2,4%)	24 (3,2%)
Neurología	47 (10,5%)	20 (6,8%)	67 (9,0%)
Oftalmología	6 (1,4%)	7 (2,4%)	13 (1,8%)
Oncohematología pediátrica	5 (1,1%)	6 (2,0%)	11 (1,5%)
Oncología	126 (28,3%)	79 (26,8%)	205 (27,7%)
Pediatría	6 (1,4%)	7 (2,4%)	13 (1,8%)
Psiquiatría	7 (1,6%)	4 (1,3%)	11 (1,5%)
Reumatología	17 (3,8%)	7 (2,4%)	24 (3,2%)
Traumatología	9 (2,0%)	2 (0,7%)	11 (1,5%)
Urología	9 (2,0%)	4 (1,3%)	13 (1,8%)
Otros	44 (9,9%)	43 (14,6%)	87 (11,7%)
Total	446* (60,2%)	295 (39,8%)	741* (100%)

*Se ha eliminado un ensayo que fue realizado en un centro externo tutelado por el CEIC del HUVH

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la publicación de los ensayos de promotor no comercial según la clasificación del tipo de promotor ($p=0,432$). En la tabla 40 se muestran estos datos incluyendo el ámbito del ensayo (nacional o internacional), la probabilidad de publicación de un ensayo de promotor no comercial es superior para los de ámbito internacional.

Tabla 40: Publicación de los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH según el tipo de promotor no comercial de los mismos y el ámbito del ensayo

Tipo de promotor no comercial	Ámbito nacional		Ámbito internacional		Total
	Publicado	No publicado	Publicado	No publicado	
Investigador particular	9 (33,3%)	24 (46,2%)	2 (12,5%)	1 (7,1%)	36 (33,0%)
Grupo de investigación	6 (22,2%)	12 (23,1%)	10 (62,5%)	4 (28,6%)	32 (29,4%)
Sociedad/asociación científica	6 (22,2%)	6 (11,5%)	3 (18,8%)	4 (28,6%)	19 (17,4%)
Institución	3 (11,1%)	5 (9,6%)	1 (6,3)	5 (35,7%)	14(12,8%)
Servicio/unidad	3 (11,1%)	5 (9,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	8 (7,3%)
Total	27 (34,2%)	52 (65,8%)	16 (53,3%)	14 (46,7%)	109 (100%)

Registro de los ensayos publicados

La proporción de ensayos publicados que estaban registrados en ClinicalTrials.gov fue del 94,0% (420) frente a la proporción de ensayos no publicados registrados que fue de un 81,7% (241). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p<0,001$).

En el registro EU-CTR, la proporción de ensayos publicados registrados (92,8%) fue similar a la de los ensayos no publicados (90,5%)($p=0,273$).

En la tabla 41 se muestran los datos de la publicación y registro público de los ensayos según el tipo de promotor.

Tabla 41: Publicación de los ensayos según el registro público de los ensayos y tipo de promotor

Registro público	Promotor comercial		Promotor no comercial		Total
	Publicado	No publicado	Publicado	No publicado	
ClinicalTrials.gov	389 (96,3%)	204 (89,1%)	31 (72,1%)	37 (56,1%)	661 (89,1%)
EU-CTR	377 (93,3%)	208 (90,8%)	38 (88,4%)	59 (89,4%)	682 (91,9%)
Total ensayos	404 (63,8%)	229 (36,2%)	43 (39,4%)	66 (60,6%)	742 (100%)

Cuando se analizó la frecuencia del registro de los ensayos clínicos publicados en ClinicalTrials.gov y EU-CTR según el año en que fueron presentados al CEIC del HUVH, se constató que el registro en ClinicalTrials.gov fue aumentando significativamente desde 2004 a 2009 ($p=0,040$), mientras que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el registro EU-CTR a lo largo de estos años ($p=0,802$).

Resultados de los ensayos clínicos con medicamentos de diseño controlado incluidos en los resúmenes de las publicaciones

Del total de los ensayos publicados (447), el 79,2% (354) tenían un diseño controlado, de los cuales 319 (90,1%) tenían promotor comercial y 35 (9,9%) promotor no comercial.

En los resúmenes de las publicaciones de los ensayos con diseño controlado se identificó la información sobre la variable o las variables principales en el 98,3% (348) de los ensayos, del tamaño de la muestra del ensayo en el 94,4% (334), del valor p en el 69,2% (245), y de los registros públicos en el 48,3% (171). No se observaron diferencias estadísticamente significativas según el tipo de promotor en la información incluida sobre la variable o variables principales ($p=0,111$), el tamaño de la muestra del ensayo ($p=1,000$), el valor de p ($p=0,849$), o la información sobre los registros públicos ($p=0,859$).

En cuanto a la interpretación de los resultados, en el 54,5% (193) de los ensayos los resultados fueron positivos y en el 45,5% (161) fueron resultados negativos o no concluyentes, las diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas en función del tipo de promotor ($p=0,076$).

En la tabla 42 se muestran más detalladamente estos resultados.

Tabla 42: Información incluida en los resúmenes de los ensayos publicados de diseño controlado según el tipo de promotor

		Promotor comercial	Promotor no comercial
Variable/variables principales	Información incluida	315 (98,7%)	33 (94,3%)
	Información no incluida	4 (1,3%)	2 (5,7%)
Tamaño de la muestra	Información incluida	301 (94,4%)	33 (94,3%)
	Información no incluida	18 (5,6%)	2 (5,7%)
Valor p	Información incluida	220 (69,0%)	25 (71,4%)
	Información no incluida	99 (31,0%)	10 (28,6%)
Registro público	Información incluida	155 (48,6%)	16 (45,7%)
	Información no incluida	164 (51,4%)	19 (54,3%)
Interpretación de resultados	Resultados positivos	179 (56,1%)	14 (40,0%)
	Resultados negativos o no concluyentes	140 (43,9%)	21 (60,0%)
Total de ensayos controlados		319 (90,1%)	35 (9,9%)

No se observaron diferencias significativas ($p=0,222$) en la proporción de ensayos con resultados positivos, o resultados negativos o no concluyentes, según si el ensayo evaluó medicamentos comercializados o no comercializados en el grupo

experimental. Dado que únicamente 3 de los ensayos publicados de diseño controlado y de promotor no comercial evaluaron un medicamento no comercializado en el grupo experimental, no se ha realizado un análisis formal de esta distribución según el tipo de promotor.

En cuanto al tiempo transcurrido hasta la publicación según la interpretación de los resultados, si se tiene en cuenta el tiempo transcurrido desde la fecha de finalización del ensayo recogida en la base de datos del CEIC del HUVH hasta la difusión de los resultados, se observa una tendencia que no llega ser estadísticamente significativa a que el tiempo fuera superior en los ensayos con resultados negativos o no concluyentes ($p=0,078$). Si se tiene en cuenta el tiempo transcurrido desde la fecha de aprobación del ensayo por el CEIC del HUVH hasta la difusión de los resultados, el tiempo fue superior de forma significativa en los ensayos con resultados negativos o no concluyentes ($p<0,001$) (tabla 43).

Tabla 43: Tiempo transcurrido hasta la publicación de los ensayos de diseño controlado según interpretación de los resultados

		Según fecha finalización BDD CEIC HUVH		Según fecha de aprobación BDD CEIC HUVH	
		Resultados positivos	Resultados negativos o no concluyentes	Resultados positivos	Resultados negativos o no concluyentes
Mediana (meses)		19,50	26,00	52,00	62,00
Percentiles	25	8,25	9,75	42,00	50,00
	75	32,75	34,25	65,00	73,50
Mínimo		-35,00	-59,00	15	20
Máximo		83,00	76,00	115	116
Total de ensayos		180 (100%)*	154 (100%)*	193 (100%)	161 (100%)

*En 20 de los 354 ensayos publicados de diseño controlado no se registró la fecha de finalización del ensayo en la BDD del CEIC del HUVH, fecha que estuvo disponible para el 94,4% de los ensayos publicados de diseño controlado (en el 95,9% de los ensayos comerciales y en el 80,0% de los ensayos no comerciales está registrada la fecha de finalización)

Si se analiza el tiempo transcurrido hasta la publicación según la interpretación de los resultados y el tipo de promotor, tomando en consideración desde la fecha de aprobación del ensayo por el CEIC del HUVH hasta la difusión de los resultados, para los ensayos de promotor no comercial no se observaron diferencias según si los resultados eran positivos, o negativos o no concluyentes ($p=0,648$); mientras que el tiempo fue superior en los de promotor comercial para los ensayos con resultados negativos o no concluyentes ($p<0,001$).

Si se considera el tiempo transcurrido desde la fecha de finalización del ensayo recogida en la base de datos del CEIC del HUVH hasta la difusión de los resultados, no se observaron diferencias en el tiempo de publicación según los resultados de los ensayos en los de promotor no comercial ($p=0,846$); en cambio, el tiempo transcurrido hasta la publicación fue superior en los de promotor comercial cuando los resultados de los ensayos fueron negativos o no concluyentes ($p=0,043$).

DISCUSIÓN

El ensayo clínico aleatorio continua siendo en la actualidad el método o diseño de estudio que aporta el mayor nivel de evidencia cuando se quiere evaluar las diferentes intervenciones sanitarias(78). Para llevarse a cabo, los ensayos clínicos deben cumplir unas exigencias metodológicas y preservar los derechos fundamentales de los pacientes. En el caso de los ensayos con medicamentos, además de una evaluación ética y científica por parte de los CEIC, es imprescindible que cumplan todas las reglas que establecen las normativas nacionales e internacionales(3,17,19,20).

Este marco legal está principalmente orientado a la realización de ensayos clínicos por parte de los laboratorios farmacéuticos fabricantes, que desean obtener el registro y comercialización de los nuevos fármacos que han desarrollado. Por lo tanto, debido a la complejidad burocrática de la normativa, así como a los elevados costes y la compleja logística de la investigación clínica, parece lógico pensar que la investigación académica o no comercial es difícil que se pueda llevar a cabo.

En el periodo desde mayo de 2004 (fecha de entrada en vigor del RD 223/2004 que regula los ensayos clínicos con medicamentos en España donde se transpone la Directiva europea publicada en 2001) hasta mayo de 2009 se presentaron para evaluación al CEIC del HUVH un total de 832 ensayos clínicos con medicamentos, de los cuales el 16,3% tenían un promotor académico o no comercial. Esta proporción es similar a la que se describe en diferentes publicaciones de algunos países europeos, tanto antes como después de la puesta en marcha de la Directiva, en las que se reporta que entre el 10 y 20% de los ensayos clínicos que se realizan son de promoción no comercial(42–46). Sin embargo, en alguna también se han descrito porcentajes superiores al 30%(47).

En relación al número total de ensayos presentados para evaluación al CEIC del HUVH en el periodo de estudio, se puede considerar que a partir del año 2007 se produce un incremento. Esta tendencia también se refleja en los datos aportados

por la AEMPS(47,79) y por la agencia reguladora italiana, pero en cambio esta tendencia al alza no se describe en las publicaciones de otras agencias reguladoras europeas durante el mismo período de tiempo(47).

Proceso de evaluación de los ensayos clínicos con medicamentos

De los ensayos clínicos con medicamentos finalmente evaluados por el CEIC del HUVH, el 3,8% obtienen un dictamen desfavorable, porcentaje que es similar para los ensayos clínicos de promotor comercial y no comercial. Este porcentaje no es muy distinto a las cifras de denegados que se han descrito en las memorias de actividad de otros CEIC. Resultados de un estudio realizado en el Hospital Clínic de Barcelona(43) en el año 1997 muestran una tasa de ensayos denegados por el CEIC de este hospital de un 4,8%. Posteriormente, en un estudio realizado entre los años 1997 y 2004 sobre los ensayos presentados al CEIC del HUVH(44), el porcentaje de ensayos no aprobados fue superior (9,1%). Durante el mismo periodo de estudio, los resultados que se describen en las memorias anuales de actividad de los diferentes CEIC en nuestro país muestran porcentajes de denegación de entre un 0% y un 9%. Otro estudio sobre la actividad de un CEIC de otro país muestra tasas de denegación de ensayos en el periodo 2010-2013 de un 2%(80).

Si tenemos en cuenta los ensayos clínicos presentados para evaluación a la AEMPS en los años 2004 a 2009(79), el porcentaje de denegados por la AEMPS es aproximadamente del 4,9% de los ensayos. No obstante, se debe tener en cuenta que algunos de los ensayos que no aprueba la AEMPS pueden no coincidir con los que no aprueban los CEIC de referencia, o bien porque ya no se presentan a evaluación a la autoridad reguladora, o bien porque el promotor retira su petición al no haber obtenido el dictamen favorable del CEIC.

En la distribución de los ensayos clínicos aprobados por el CEIC de HUVH en el periodo de estudio según el tipo de promotor, el porcentaje de ensayos de promotor no comercial ha sido de 16,3% (19,2% en 2004, 22,4% en 2005, 13,1% en 2006,

16,3% en 2007, 13,4% en 2008 y 13,6% en 2009); según los datos que constan en la AEMPS(79,81), el porcentaje de ensayos no comerciales durante este mismo período fue del 18,75% pero además fue aumentando a lo largo de los años(19% en 2004, 17% en 2005, 16% en 2006, 15% en 2007, 22,5% en 2008 y 23% en 2009). Este aumento que se registra en la AEMPS, muy probablemente se debe al impacto de las iniciativas puestas en marcha por el MSSSI(74,81). Así mismo, este aumento, que no se refleja en los resultados del presente estudio, también se ha descrito en Italia(47). En éste país la agencia de medicamentos nacional inició en 2005 un programa innovador para promover la investigación clínica independiente(61,68).

Hasta la publicación de la Directiva europea de 2001/20/EC(20), en los diferentes documentos reguladores que aplican en España, no se hacía ninguna referencia al tiempo requerido para obtener la aprobación por parte de los comités éticos o autoridades competentes para la autorización. No obstante, la publicación de la misma estableció un plazo máximo de 60 días para que el comité ético emitiera el dictamen justificado al solicitante de la evaluación de un nuevo ensayo clínico con medicamentos, así como un plazo máximo de 60 días (90 días para los ensayos de terapias avanzadas) para la emisión de la resolución por parte de la autoridad competente. Estos procedimientos pueden realizarse en paralelo o no, según decisión del promotor.

Teniendo en cuenta estas premisas, los resultados del tiempo desde la presentación al CEIC del HUVH hasta la obtención del dictamen durante el periodo de estudio serían inadecuados para muchos de los ensayos incluidos en el presente estudio, ya que la mediana que se ha descrito es de 65 días.

Para interpretar correctamente estos datos cabe mencionar que la presentación de la documentación inicial para la evaluación al CEIC se realiza, como en el resto de los CEIC de España y tal como se establece en el anexo 2 del documento de “Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano a partir del 1 de mayo de 2004”(82), los días laborables del 1 al 5 de cada mes. Posteriormente, el CEIC de referencia debe

agotar el periodo de 10 días de validación antes de considerar la documentación remitida como válida.

No obstante, el cálculo del tiempo hasta la obtención del dictamen del CEIC en este estudio se ha realizado partiendo de la fecha de presentación de la documentación inicial (entre el 1 y 5 de mes), y no de la fecha de validación. Por tanto, si se restase a la mediana de 65 días los 10 días de validación, podría considerarse que en la mayor parte de los ensayos sí que se cumple el periodo de tiempo establecido en la Directiva 2001/20/EC.

A pesar de que uno de los objetivos más relevantes de la directiva era agilizar el proceso de evaluación, no sólo se ha puesto en duda en numerosas publicaciones que esto se haya conseguido(27,70,83), sino que resultados de algunos estudios parecen mostrar que la aplicación de la misma ha supuesto un enlentecimiento del proceso. En España, en un estudio realizado antes de la implantación de la misma (2002) se describe una mediana de 48 días entre la presentación al CEIC y la aprobación de un protocolo(84). En cambio, resultados de otro estudio posterior a la implantación de la Directiva (2005) muestran el efecto contrario al buscado, ya que describe un aumento del periodo de evaluación hasta 66 días(85). En la misma dirección, un estudio realizado en Italia(86) teniendo en cuenta el período de abril de 2004 hasta enero de 2007, mostró que la mediana del tiempo desde la presentación de los estudios a los CEIC hasta su aprobación fue de 72 días, tiempo que no cumplía con los requerimientos establecidos en la Directiva 2001/20/EC.

Ante la aparente unanimidad sobre la valoración realizada en diversos ámbitos del escaso impacto, o incluso impacto negativo, evidenciado años después de la implantación de la Directiva 2001/20/EC (62,64,70), especialmente para los ensayos académicos, en el año 2010 se inició la revisión de la misma, y esto ha resultado en la publicación en mayo de 2014 del nuevo Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano por el que se deroga la directiva de 2001(87,88).

Características de los ensayos aprobados

El ámbito de los ensayos clínicos con medicamentos aprobados durante el periodo de estudio fue principalmente multicéntrico internacional (81,2%). Estos resultados son algo diferentes de los reportados por la AEMPS en el mismo periodo, ya que el porcentaje de ensayos multicéntricos internacionales descrito por la AEMPS en el mismo periodo era de 65,7% (79,81).

Centrándonos en los ensayos clínicos de promotor no comercial, el ámbito fue principalmente multicéntrico nacional (59,8%), y un porcentaje menor multicéntrico internacional (26,0%) y unicéntrico. Datos que difieren sustancialmente de los presentados por la AEMPS: tan solo un 11,6% de los ensayos de promotor no comercial aprobados en 2007-2008 eran de ámbito multicéntrico internacional, y el 46,2% de ámbito unicéntrico(81).

En cuanto al diseño, más del triple de los ensayos aprobados tenían un diseño controlado, de los cuales casi el total (98%) eran de diseño controlado paralelo. En este aspecto, no hubo diferencias en función del tipo de promotor. El porcentaje de ensayos de diseño controlado coincide con el del estudio previo realizado en el HUVH en el periodo 1997-2004(44).

En otras características relacionadas con el diseño de los ensayos, el tipo de enmascaramiento más utilizado en los ensayos controlados fue el doble ciego; no obstante esto no se reprodujo en los ensayos de promotor no comercial. Dada la complejidad y el coste que supone en la organización de un ensayo clínico la medicación del ensayo(66,89), la utilización de métodos de enmascaramiento doble ciego es más limitada en los ensayos con promotores no comerciales.

La población definida en los ensayos clínicos fue fundamentalmente adulta. Tan sólo un 4,8% de los ensayos se realizaron exclusivamente en población pediátrica, sin diferencias según el tipo de promotor. Según datos de la AEMPS(81) el porcentaje de ensayos que permitían el reclutamiento de pacientes menores de 18

años fueron, aproximadamente, el 8% de los ensayos aprobados; no obstante, cuando se referían a la inclusión de población exclusivamente pediátrica, según datos de los ensayos de 2007 en España, este porcentaje era inferior al 4%(79). Es importante destacar que tampoco se observaron diferencias según el tipo de promotor(81).

Para añadir algunas reflexiones sobre la investigación pediátrica, hay que tener en cuenta que el HUVH es uno de los hospitales de referencia para la población pediátrica en nuestro entorno y, por tanto, los datos sugieren una baja representatividad de la población pediátrica en la investigación clínica que se realiza. Aunque la población pediátrica en Europa representa más del 20% de la población, la realización de ensayos clínicos en pediatría ha sido inferior a lo que se consideraría adecuado(90). Tanto en Estados Unidos como en Europa se han implementado cambios en la regulación con el objetivo de incentivar a la industria farmacéutica para que realizara investigación específica dirigida a la obtención de información sobre el uso de medicamentos en niños(90,91). En Europa estos cambios se iniciaron con posterioridad (año 2007) y por tanto, su impacto no se reflejaría en el periodo de este estudio.

Esta cuestión también se ha tenido en cuenta en la última revisión de la Declaración de Helsinki, en la que se ha introducido la recomendación de incorporar en los estudios a poblaciones infrarepresentadas en los ensayos clínicos, y se requiere por parte de los investigadores una justificación clara del porqué de su exclusión(92).

Los cambios reguladores se han dirigido a estimular la investigación promovida por la industria farmacéutica, pero esto no ha contribuido a facilitar ni a aumentar la investigación clínica en la población pediátrica por parte de promotores académicos. De hecho, las dificultades que se han observado para la investigación no comercial son independientes de la edad de las poblaciones sometidas a investigación, y la aplicación de la Directiva europea no ha facilitado la realización de investigación en la población pediátrica(63,93).

En relación al género definido en los criterios de inclusión de los ensayos, la mayor parte permitían la inclusión de pacientes de ambos sexos, y un porcentaje mucho menor permitía sólo el reclutamiento de hombres o mujeres. Estos últimos se justifican principalmente por los ensayos clínicos que evaluaban medicamentos para el tratamiento del cáncer de próstata y cáncer de mama, respectivamente. A pesar de que no se definen diferencias en el género de los pacientes como criterio de selección de la mayor parte de los ensayos, en el ámbito científico se ha puesto en duda la representatividad del género femenino en los ensayos clínicos que se realizan; pero las opiniones sobre ello son contradictorias(94).

Los ensayos clínicos con medicamentos aprobados por el CEIC del HUVH en el periodo de estudio fueron principalmente de fase III, casi la mitad de los ensayos, y sólo el 8% fueron de fase I; no obstante, esta distribución sí que mostró diferencias significativas en función del promotor, ya que para los ensayos de promotor no comercial los estudios de fase IV fueron más frecuentes y supusieron casi dos tercios del total, y tan sólo un 13,4% fueron de fase III. Si se comparan estos datos con los publicados por la AEMPS(79,81), para la totalidad de los ensayos los porcentajes fueron similares para los de fase II y III, pero diferentes para los de fase I (los datos de la AEMPS muestran un porcentaje casi del doble en comparación con los datos de este estudio) y IV. Respecto a los ensayos no comerciales las diferencias fueron mayores(81), porque a pesar de que también predominaron los ensayos de fase IV, el porcentaje fue inferior al 50%, y algo superior para cada una del resto de las fases.

En cuanto a la distribución de los ensayos por fases en otros países europeos durante el mismo periodo del estudio, se puede decir que en Italia es similar a la de España puesto que en ambos predominan los ensayos fase III y los ensayos de fase I son muy poco frecuentes. En Holanda, Francia, Alemania e Inglaterra la proporción de ensayos de fase III es inferior, y los ensayos de fase I suponen más del 20% del total de los ensayos aprobados por las agencias reguladoras de sus respectivos países(47). En relación a la clasificación de las fases, es importante clarificar que el concepto y definición de ensayo clínico en fase IV todavía no está armonizado en Europa, y esto puede comportar variaciones en la contabilización del número de

ensayos de fase IV y, por tanto, cierta dificultad en la interpretación de los resultados sobre el comportamiento de la distribución por fases en los diferentes países.

Según el objetivo que persiga el ensayo clínico, puede compararse un tratamiento activo con otro tratamiento activo o inactivo (placebo), o con ningún tratamiento. En el caso de los ensayos controlados, la selección del tipo de control depende del objetivo que persigue el ensayo clínico, y a su vez así de las exigencias de las normativas existentes. En ocasiones estas normativas requieren la comparación con placebo, o bien entre el nuevo tratamiento o tratamiento experimental y el tratamiento de referencia, siempre y cuando éste exista. En los resultados del estudio, en la gran mayoría de los ensayos se utilizó como control bien un placebo o bien un tratamiento farmacológico activo, y en una menor proporción se utilizaron ambos controles o bien un tratamiento no farmacológico o ningún tratamiento. No obstante, en los ensayos de promotor no comercial el uso del placebo fue menos frecuente que en los ensayos de promotor comercial. Estas diferencias ya se describieron en otro estudio, en el que la proporción de ensayos promovidos por la industria farmacéutica que comparaban el tratamiento experimental con placebo o ningún tratamiento fue estadísticamente superior a los ensayos financiados con recursos públicos(18).

En relación a la hipótesis principal de los ensayos clínicos con medicamentos de diseño controlado, más de dos tercios plantearon una hipótesis de superioridad del tratamiento experimental en comparación al tratamiento control. Esta frecuencia fue incluso superior (más del 80%) en los ensayos clínicos presentados para evaluación ética en Gran Bretaña en 2009(95).

Los resultados sobre el planteamiento de una hipótesis de superioridad, en gran parte, podrían estar justificados porque casi la mitad de los ensayos incluyó como comparador un grupo tratado con placebo. Aunque no se observaron diferencias entre los ensayos según el tipo de promotor, en los ensayos de promotor no comercial se planteó con mayor frecuencia una hipótesis de superioridad del

tratamiento experimental cuando se comparaba con un tratamiento farmacológico activo respecto a los ensayos de promotor comercial (42% vs 25%).

Como ya se ha comentado anteriormente, el principal objetivo de la industria farmacéutica es realizar los ensayos clínicos necesarios para obtener la autorización de comercialización del fármaco, y en la mayoría de los casos la EMA y la FDA exigen que se demuestre con los resultados de los ensayos clínicos superioridad del nuevo fármaco frente a placebo(5,7). Por el contrario, las preguntas que surgen a los investigadores se derivan de su práctica asistencial, y en este sentido en muchas ocasiones generan diseños que comparan los tratamientos generalmente utilizados y aprobados para la indicación habitual (y por tanto, son farmacológicamente activos) con otros fármacos ya disponibles pero que no están autorizados en la indicación que se evalúa.

Como muestran los resultados de este estudio, más del 90% de los fármacos evaluados en el grupo experimental de los ensayos de promotor no comercial son fármacos comercializados, y casi la mitad se evalúa en una nueva indicación a la autorizada, mientras que en los ensayos de promotor comercial casi dos tercios de los fármacos evaluados en el grupo experimental no están comercializados. Resultados de un estudio que evaluó los ensayos clínicos realizados en pacientes con mieloma múltiple a finales de los 90, mostraron una mayor proporción de ensayos en los que se comparaba un tratamiento innovador frente a placebo o no tratamiento en los estudios financiados por la industria respecto a los financiados con fondos públicos(18).

Los servicios clínicos con un mayor número de ensayos fueron el Servicio de Oncología, el de Neurología, Hepatología, Enfermedades Infecciosas y el de Hematología; aunque el orden según la frecuencia de los servicios con más ensayos varió un poco en función del promotor. En un estudio realizado en Suiza entre 1988 y 1998(45) los servicios clínicos que más ensayos realizaron fueron los de oncología, cardiología, enfermedades infecciosas, gastroenterología y neurología.

Las áreas terapéuticas más representadas en los ensayos de promotor no comercial fueron la de oncología-hematología, enfermedades infecciosas, el área cardiovascular y la de gastroenterología-hepatología, que fueron también las más frecuentemente representadas en los ensayos de promotor no comercial aprobados por la AEMPS(81).

En relación a los grupos terapéuticos según la clasificación ATC de los fármacos evaluados en el grupo experimental fueron más frecuentes el grupo L (agentes antineoplásicos e inmunomoduladores), J (antiinfecciosos para usos sistémico), B (sangre y órganos hematopoyéticos), N (sistema nervioso) y C (sistema cardiovascular). Estos resultados son coherentes con los servicios clínicos con mayor número de ensayos.

Registro de los ensayos clínicos

Desde 2004, coincidiendo con la aplicación de la Directiva 2001/20/EC, el ICMJE estableció la necesidad del registro de los ensayos clínicos antes de su publicación en revistas biomédicas(37). Aunque en Europa la publicación de esta directiva introdujo la exigencia de crear un registro de todos los ensayos clínicos de intervención con medicamentos de uso humano llevados a cabo en los Estados miembros de la UE o EEE, y a partir del 1 de mayo de 2004 se puso en funcionamiento el EU-CTR, no fue hasta septiembre de 2011 cuando fue considerado registro primario por la OMS(40). Probablemente esta es una de las causas por las que el registro ClinicalTrials.gov, que inició su funcionamiento el año 2000, es el más ampliamente utilizado(39). Otra causa sería que, a diferencia del EU-CTR en el que la responsabilidad del registro recae sobre la propia agencia reguladora que registra el ensayo una vez autorizado(96), en el ClinicalTrials.gov el registro de los ensayos es responsabilidad del promotor, así como su actualización. En la misma dirección, la Declaración de Helsinki incluyó en su revisión de 2008 y se mantiene en la de 2013, el deber de inscribir en una base de datos pública

cualquier estudio de investigación con seres humanos antes de iniciar el reclutamiento del primer sujeto(14).

En este estudio, el porcentaje de los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH que fueron registrados en EU-CTR fue del 90%; no obstante, este porcentaje teniendo en cuenta únicamente los registrados por la AEMPS era algo inferior (82,3%), sin que se observaran diferencias según el tipo de promotor. Ante estos datos, es importante resaltar que en el registro EU-CTR se publican los ensayos clínicos con medicamentos de fase II a IV en adultos o de cualquier fase en población pediátrica(40), y por tanto esto justificaría la ausencia del registro de casi un 5% de los ensayos de nuestro estudio.

En ClinicalTrials.gov el porcentaje registrado (85,9%) fue similar al del registro EU-CTR. No obstante, en ClinicalTrials.gov el número de ensayos registrados de promotor comercial fue muy superior, mayor al 90%, frente a poco más de la mitad de los de promotor no comercial.

Una cuestión a destacar es que el gran aumento del registro de los ensayos clínicos que son aprobados por el CEIC del HUVH. En el estudio realizado en el HUVH en el periodo 1997-2004 el porcentaje de ensayos que constaban registrados en ClinicalTrials.gov fue muy inferior (27,4%) al que se muestra en los resultados de nuestro estudio. Es muy probable que la situación sobre el registro haya cambiado de forma tan evidente porque las iniciativas surgidas para aumentar el registro público de los ensayos comenzaron en 2004, periodo en el que también se inició la selección de los ensayos recogidos en el presente estudio.

Como ya se ha apuntado anteriormente, la responsabilidad del registro EU-CTR es de las agencias reguladoras europeas(96). Esto podría justificar, en parte, que no se hayan observado diferencias en el registro europeo entre los ensayos de promotor comercial y no comercial. Por el contrario, en el registro ClinicalTrials.gov debe realizarse un esfuerzo adicional por el promotor para llevar a cabo el registro, y por ello las tasas en este registro son inferiores. Aunque no se debe olvidar que no existe ninguna obligación hacia los promotores de incluir los ensayos en más de un

registro que sea reconocido por la OMS; y por tanto, cualquier ensayo clínico con medicamentos autorizado en España u otro país Europeo, de fase II a IV en adultos o cualquier fase en población pediátrica, puede considerarse registrado en el momento de la obtención de su autorización. Teniendo en cuenta que el registro EU-CTR ha sido considerado como registro primario por la OMS desde 2011, es lógico pensar que en los próximos años dado que los ensayos clínicos con medicamentos que se realicen en Europa serán registrados por las agencias reguladoras en EU-CTR, el registro en ClinicalTrials.gov tenderá a disminuir o incluso a desaparecer.

Desarrollo de los ensayos clínicos con medicamentos aprobados

Una vez autorizado un ensayo, la responsabilidad que tiene el promotor de notificar anualmente datos sobre su seguimiento al CEIC, al igual que la actualización en los registros públicos, la cumplen en menor medida los promotores no comerciales.

De los datos disponibles sobre el seguimiento notificado al CEIC del HUVH se deduce que los ensayos clínicos con medicamentos de promotor no comercial se encuentran con más dificultades para ser iniciados en el HUVH que los de promotor comercial, y una vez iniciados, también requieren un tiempo mayor para ser finalizados.

La organización, puesta en marcha y ejecución de los ensayos clínicos requiere, como ya se ha expuesto anteriormente, una gran dedicación de tiempo y recursos que dificultan principalmente la investigación de promotor no comercial. Es fundamental disponer de apoyo institucional y económico para llegar a concluir con éxito un ensayo clínico académico; no obstante, éste no siempre está asegurado si se dispone de recursos económicos suficientes. Un organismo financiador británico puso de manifiesto el pobre rendimiento operativo en la ejecución de ensayos académicos adecuadamente financiados: menos de un tercio de los estudios financiados entre 2004 y 2008 fueron completados a tiempo y en una quinta parte el progreso fue lo suficientemente lento para retirar la financiación por completo(97);

no obstante, el desarrollo del NIHR en Gran Bretaña a partir de 2008 ha cambiado esta perspectiva, y hay ejemplos que lo muestran(98).

Respecto al seguimiento de los ensayos aprobados, los datos que constan en el registro por el CEIC del HUVH muestran algunas diferencias respecto a los recogidos en los registros públicos. El porcentaje de ensayos que se cancelaron anticipadamente (antes de iniciar el reclutamiento) fue superior a nivel local (en el HUVH) que en el global de los ensayos, y estas diferencias son debidas principalmente a los ensayos comerciales. En el registro del CEIC del HUVH constaba un porcentaje inferior de ensayos finalizados de forma anticipada que en los registros públicos revisados.

Como información relacionada con el seguimiento también se incluye la notificación del informe final de resultados al CEIC que se debería presentar durante el año siguiente a la finalización del ensayo. Se presentó el informe final al CEIC en más del 60% de los ensayos finalizados, si bien en el caso de los ensayos no comerciales sólo se notificó en una cuarta parte de los mismos.

Estas diferencias entre los ensayos de promotor comercial y no comercial fueron, si cabe, más evidentes cuando se revisó la información de los resultados de los ensayos en el registro ClinicalTrials.gov (parte activa en el registro desde septiembre de 2008): del total de los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH existentes en este registro, casi la mitad tenían incluidos los resultados, y tan solo uno de ellos era de promotor no comercial.

Un dato significativo encontrado en la revisión de los registros de los ensayos en el periodo de estudio es que la información del estado estaba actualizada para la mayor parte de los ensayos en ClinicalTrials.gov, mientras que en EU-CTR tan solo estaba actualizada en un tercio de ellos. Esta actualización era inferior en ambos registros para los ensayos de promotor no comercial. En este sentido, hay que tener en cuenta que el registro de un ensayo clínico u otro tipo de estudio en ClinicalTrials.gov requiere que el promotor actualice los datos cada 6 meses mientras

esté activo y en 30 días como máximo si se modifica el estado de reclutamiento o se finaliza (39,96).

En España en 2013 se puso en marcha un nuevo registro, el registro español de estudios clínicos (REec) que contiene información de investigaciones con medicamentos de uso humano(99). En él se registran todos los ensayos clínicos autorizados en España desde enero de 2013, así como los estudios observacionales autorizados y otros estudios registrables con carácter voluntario que al menos tengan dictamen favorable de un Comité de Ética de Investigación. Respecto a los ensayos clínicos, será la AEMPS la responsable de cumplimentar los datos disponibles en el momento de autorizar el ensayo, pero posteriormente, el promotor o quien éste haya designado será quien deba aportar la justificación del estudio, fecha de inicio del estudio, el fin del estudio y estado de los centros. Habrá que valorar si la transmisión de la responsabilidad sobre la actualización del registro al promotor mejora la información contenida sobre el seguimiento de los ensayos clínicos que se realizan en España.

Difusión de los resultados de los ensayos clínicos

El objetivo de cualquier ensayo clínico es generar conocimiento sobre la estrategia terapéutica evaluada que permita trasladar los resultados a la práctica clínica, y por tanto, el objetivo final en si mismo debería ser la difusión de sus resultados a la comunidad científica. Como ya se detectó una baja tasa de publicaciones de los ensayos a finales del siglo pasado(28), a principios del siglo XXI se promovieron iniciativas que pretendían aumentar la transparencia de la investigación que se realiza y detectar la investigación redundante y los sesgos de publicación(28,33–38). Estas iniciativas se basaron principalmente en promover el registro de ensayos clínicos y en exigir este paso como trámite para la publicación de los resultados en revistas científicas. Es fundamental destacar que en los diferentes códigos éticos y reguladores esta cuestión no se aborda de la misma manera(100); algunos incluyen en sus artículos la obligatoriedad de la difusión de los resultados de la investigación

clínica(3,13), mientras que en otros no se define de forma obligatoria(17) o no se hace ni mención a ello(20).

En los resultados de este estudio, la tasa de publicación fue del 60,2%, aunque se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los ensayos de promotor comercial (63,8% de ensayos publicados) y no comercial (39,4% de ensayos publicados).

En nuestro entorno, en el periodo previo a la aplicación de la Directiva se realizaron dos estudios. Los datos incluidos en el estudio del Hospital Clínic de 1997 mostraron una tasa de publicaciones del 31%(43). En el estudio realizado por el Servicio de Farmacia(44) de los ensayos aprobados por el CEIC del HUVH entre los años 1997-2004, la tasa de publicación en revistas científicas de revisión por pares fue inferior a la del presente estudio (48,5%) y no se observaron diferencias según el tipo de promotor (48,9% de los ensayos de promotor comercial publicados y 44,3% de los ensayos de promotor no comercial publicados). En nuestro estudio, para el análisis de la tasa de ensayos publicados se han considerado los ensayos clínicos finalizados, finalizados anticipadamente y activos, en cambio, tanto en el estudio del Hospital Clínic como en el del Servicio de Farmacia del HUVH no se incluyeron los ensayos activos; no obstante, los resultados del presente estudio no se alterarían demasiado si se hubiesen excluido los ensayos activos (suponían un 3,6% del total de los publicados, 16 ensayos) ya que en este caso la proporción de ensayos publicados hubiera sido del 58,1%.

Los datos de estudios de otros países Europeos, de Estados Unidos o Australia, de los ensayos presentados a evaluación por un comité ético en periodos previos a la aplicación de la Directiva (entre 1979 y 2002) han mostrado tasas de publicación desde el 38% hasta 67%(45,46). No obstante, los estudios tienen algunas diferencias, y no siempre pueden considerarse directamente comparables. Un estudio realizado en Alemania que analizó los ensayos presentados entre el año 2000 y el 2002, mostró una tasa de publicación de un 52%, sin observarse diferencias según el tipo de promotor(46). No obstante, en otros estudios la probabilidad de publicación de los resultados fue superior para los ensayos de

promoción no comercial en comparación con los promovidos por la industria farmacéutica(45).

En cuanto al tiempo transcurrido hasta la publicación de los resultados en una revista científica de revisión por pares, es difícil valorar los resultados surgidos del presente estudio. Cabe tener en cuenta que la información sobre la fecha de finalización del ensayo, dato registrado en la base de datos de la gestión de las notificaciones recibidas por el CEIC, la puede proporcionar el promotor, sea de forma espontánea o reactiva tras la solicitud del CEIC, con posterioridad a la finalización del ensayo. Por este motivo existen resultados de valor negativo para el análisis de esta variable para algunos de los ensayos.

Según los resultados del presente estudio, la proporción de ensayos controlados que fueron publicados fue superior a la proporción de ensayos no controlados publicados (63,8% *versus* 49,7%), no obstante, en los ensayos de promotor no comercial se publicaron menos de la mitad de los ensayos controlados y tan sólo la cuarta parte de los ensayos no controlados. En el estudio realizado por el Servicio de Farmacia se publicaron el 53% de los ensayos controlados y el 33% de los no controlados(44), pero no se analizaron estos resultados según tipo de promotor. En el estudio alemán no se hallaron diferencias en la tasa de publicación entre los ensayos controlados y no controlados(46).

La proporción de ensayos de ámbito internacional que se publicó fue casi del doble que la de los ensayos internacionales que no se publicó, mientras que en los de ámbito multicéntrico nacional este comportamiento fue el inverso; respecto a los ensayos unicéntricos, se publicaron un 44%. Resultados similares se describieron en un estudio suizo y el estudio alemán(45,46).

La proporción de ensayos clínicos de fase III que se publicó fue más del doble respecto a la de los no publicados. En el estudio previo de nuestro centro, se mostró una mayor probabilidad de publicación para los ensayos de fase III/IV respecto a los de fase I/II(44). Si se agrupan las mismas categorías con los datos de nuestro estudio, esta superioridad también se cumple.

En los ensayos de promotor no comercial, sólo se publicaron un tercio de los ensayos de fase II y IV.

Se publicaron el 55,2% de ensayos que evaluaron medicamentos comercializados en el grupo experimental, y el 63,3% de los que evaluaron medicamentos no comercializados. Estas diferencias no se encontraron unos años antes en el estudio realizado en el HUVH, ya que se describe que se publicaron cerca de la mitad de los ensayos que evaluaron ambos tipos de tratamientos en el grupo experimental(44). En nuestro estudio, en los ensayos de promotor comercial tampoco se hallaron diferencias.

Teniendo en cuenta la necesidad del registro de los ensayos previa al inicio de los mismos, y la política, en relación a esta cuestión, de la mayoría de revistas científicas de revisión por pares(37), parece obvio pensar que los ensayos clínicos que se llevan a cabo y difunden sus resultados a través de una publicación constarán registrados en una base de datos pública que cumpla los criterios de registro aceptados por la OMS(33,37).

El análisis realizado de los registros ClinicalTrials.gov y EU-CTR, mostró unas tasas muy elevadas de registro de los ensayos publicados, superior al 90%. Esta tasa no fue diferente en EU-CTR respecto a los ensayos no publicados, pero fue algo inferior en ClinicalTrials.gov para los ensayos no publicados.

Cuando se analizaron estos mismos resultados en función del tipo de promotor, en ninguno de ambos registros las tasas de registro de los ensayos de promotor no comercial alcanzaron tasas del 90%, y fue inferior para el registro en ClinicalTrials.gov.

Estos resultados son muy superiores a los que se describieron en la revisión de los ensayos clínicos publicados en 2008 en diez revistas con un alto factor de impacto, en la que la proporción de ensayos que constaban en un registro público fue del 27%(101). Estas diferencias se pueden explicar por la diferencia en el tiempo de

realización de ambos estudios y la aparición de la iniciativa de las revistas biomédicas sobre el registro de los ensayos que se estableció en aquellos que iniciaran el reclutamiento a partir del 1 de julio de 2005(33). Muy probablemente, los ensayos publicados en 2008 se iniciaron con anterioridad a esa fecha, y por tanto podían estar eximidos de la obligatoriedad establecida por las editoriales.

Resultados de los ensayos clínicos controlados publicados

Hace ya casi dos décadas se publicó la guía CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) que contenía una lista de los puntos esenciales que debían incorporar los autores cuando difundían los resultados de un ensayo clínico controlado en cualquier revista científica. Esta guía fue unos años después revisada (102,103).

Teniendo en cuenta que a menudo los lectores de las revistas médicas se limitan a la lectura de la información contenida en los resúmenes de las publicaciones, en 2008 se publicaron las recomendaciones CONSORT con la lista guía del contenido de los resúmenes que eran presentados a las revistas médicas o congresos sobre los resultados de ensayos clínicos controlados(104). En estos resúmenes la información contenida es limitada, pero debería reflejar de forma estructurada y definida los datos principales del ensayo clínico sintetizando el contenido del artículo.

En un análisis del impacto de seguimiento de estas guías en cuatro de las revistas médicas de mayor factor de impacto en las publicaciones de ensayos clínicos controlados en 2010 se ha descrito falta de adherencia, especialmente en los puntos de calidad metodológica de los ensayos clínicos(105).

La información analizada de los resúmenes de las publicaciones de los ensayos con diseño controlado en nuestro estudio se ha limitado tan sólo a alguno de los ítems

incluidos en las recomendaciones CONSORT(104). De los datos que se han podido comparar con la revisión realizada de los ensayos publicados en 2010(105), se han observado resultados similares en relación a la información sobre la variable o las variables principales (incluida en más del 90% de los resúmenes de los ensayos), en cambio los resultados han sido muy distintos en relación al registro en una base de datos pública (dato incluido en menos del 50% de los resúmenes de los ensayos en nuestro estudio y en casi 100% en el estudio del año 2010).

Tal como ya se ha expuesto anteriormente, es necesario disponer de la información completa que se haya generado para poder establecer el lugar en terapéutica en la práctica habitual de un determinado tratamiento, tanto la información que refleje resultados positivos de los tratamientos que se evalúan, como la que comporta resultados negativos(18). El sesgo de publicación puede llevar a la toma de decisiones clínicas erróneas.

En este sentido, el análisis de la interpretación de los resultados de los ensayos publicados mostró que el 54,5% de los ensayos publicados tenían resultados positivos y en que el 45,5% tenían resultados negativos o no concluyentes, sin observarse diferencias según el tipo de promotor.

Estos resultados no coinciden con los descritos en otras publicaciones, en las que los ensayos patrocinados por la industria farmacéutica tenían una mayor probabilidad de producir resultados favorables para el tratamiento experimental objeto de la investigación(49) que los resultados de los ensayos aleatorios financiados por organizaciones sin ánimo de lucro que se mostraban más equilibrados respecto a cualquiera de los tratamientos evaluados(18).

Así mismo, en el presente estudio no se ha observado diferencias en la interpretación de los resultados en función de si el ensayo evaluaba medicamentos comercializados o no comercializados en el grupo experimental, a diferencia de otros estudios en los que los ensayos financiados por promotores comerciales describieron con mayor frecuencia resultados favorables a los nuevos tratamientos (18).

En cuanto al tiempo hasta la publicación, nuestros resultados sugieren que los ensayos con resultados positivos se publican con mayor celeridad que los ensayos con resultados negativos, aunque estos datos no se repiten cuando sólo se analizan los ensayos de promotor no comercial, en los que no se observan diferencias en el tiempo hasta la publicación según la interpretación de los resultados.

El estudio previo realizado en el HUVH(44) también mostró un menor tiempo hasta la publicación en los ensayos con resultados positivos, aunque no se incluyó información sobre el análisis de esta variable según el tipo de promotor.

Reflexiones finales

Los resultados del presente estudio han incluido el periodo de cinco años después de la trasposición de la Directiva Europea de 2001 en España, desde 2004 a 2009. Al final de este periodo y posteriormente, los resultados de distintos estudios han puesto de manifiesto que el objetivo con el que se publicó la Directiva de armonizar los requerimientos de los ensayos clínicos en Europa no se ha conseguido, y que con su entrada en vigor se ha reducido la investigación con ensayos clínicos(70), especialmente con ensayos clínicos de promotor no comercial(47,63,64).

Los resultados del presente estudio, no muestran que las iniciativas que han ido apareciendo para impulsar la investigación no comercial en España hayan tenido demasiado impacto en nuestro entorno, aunque datos de la AEMPS sugieren un crecimiento de esta investigación.

Es evidente que es imprescindible disponer de iniciativas que ayuden a la financiación de proyectos de investigación clínica, especialmente de ensayos clínicos y en este sentido, además de las ayudas del ISCIII, se ha incrementado la financiación de ensayos clínicos a través del Programa Marco de la UE (más recientemente, a través de su última edición Horizonte 2020); no obstante, como ya

se ha sugerido(98), es importante disponer de estructuras de apoyo a la investigación biomédica en red como ECRIN, a nivel europeo, o la Plataforma de Unidades de investigación clínica y ensayos clínicos, a nivel nacional, que faciliten la elaboración y ejecución de ensayos clínicos con elevado interés académico y que permitan transferir los conocimientos generados a la práctica clínica habitual.

El impacto (y potencial beneficio) de la suma de estas iniciativas en la realización de ensayos clínicos de especial interés académico deberá ser valorado en los próximos años; no obstante, y al igual que ocurrió ante la publicación de la Directiva europea en 2001, será importante tener en cuenta qué cambios supone en la realización de ensayos clínicos en Europa la aplicación del nuevo Reglamento Europeo(87,88) publicado en mayo de 2014 y que entrará en vigor previsiblemente en el año 2016.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las principales limitaciones de los resultados obtenidos de este estudio se derivan de las bases de datos utilizadas y de la identificación de los ensayos.

En primer lugar, el CEIC del HUVH dispone de una unidad de apoyo (SCEI) para la gestión administrativa de toda su actividad. Esta gestión se registra en una base de datos diseñada para este fin, pero hay que destacar que debido tanto a los cambios legislativos de la investigación clínica como del funcionamiento u organización del CEIC de la propia institución, la base de datos ha ido evolucionando en la última década. Concretamente, durante los primeros años del período de estudio la organización de la unidad de apoyo lo constituía otro equipo y la información registrada era inferior. No fue hasta el año 2008 cuando se inició el registro de una forma más amplia y homogénea. Esta cuestión es fundamental, ya que de este registro se ha extraído la información relacionada con el proceso de evaluación del CEIC del HUVH y su resultado, y los datos del seguimiento de los ensayos notificados. Como ya se ha señalado con anterioridad, el promotor es el responsable de la notificación del inicio, desarrollo y finalización del ensayo; y aunque el CEIC tiene entre una de sus responsabilidades el seguimiento de los ensayos clínicos que aprueba, este se realiza principalmente de una forma pasiva cuando se recibe la información. En este sentido, una información tan esencial como la fecha del inicio de la ejecución de un ensayo y la de su finalización se puede registrar de forma heterogénea. A modo de ejemplo, según la legislación de ensayo clínico se considera inicio del ensayo la fecha de reclutamiento del primer paciente; no obstante, en ocasiones puede que se haya registrado como fecha de inicio la de la visita de inicio o la de la apertura del centro por parte del promotor. Así mismo, respecto a la finalización, la información puede ser diversa, ya que en ocasiones se cierra el centro previo a la finalización global del ensayo; e incluso si pasado un tiempo no se dispone de información actualizada de seguimiento, se solicita activamente información sobre la finalización del mismo, aunque ésta no siempre se recibe.

Para contrarrestar algunas de las limitaciones del registro del CEIC, se ha utilizado información contenida en registros públicos, aunque no siempre se obtiene toda la necesaria.

En Europa los ensayos clínicos con medicamentos requieren la aprobación de las agencias reguladoras para poder llevarse a cabo. En este sentido la Directiva europea consiguió unificar el formulario de solicitud a través de la base de datos EudraCT, pública y consultable desde 2011. Como ya se ha mencionado, algunos ensayos, como los de Fase I, no se publican con el objetivo de preservar el secreto industrial de fármacos que están en fases muy iniciales de su desarrollo. Así mismo, las agencias reguladoras responsables de la autorización de los ensayos son responsables de hacer públicos estos ensayos, pero no se incluye la información de los ensayos no autorizados. Por tanto, no se puede obtener datos ni información de los ensayos que no son aprobados. En relación con el seguimiento de los ensayos, aunque es responsabilidad del promotor la notificación del inicio, seguimiento y finalización del ensayo, esta información (aunque pueda ser enviada a la AEMPS en menor proporción que la necesaria) no se incluye de forma sistemática en la información publicada y accesible.

En el registro ClinicalTrials.gov, en general, se encuentra la información más actualizada. No obstante, es importante señalar que la información sobre el código EudraCT de los ensayos clínicos con medicamentos, que es único para los ensayos en Europa, no siempre se incorpora por parte del promotor (responsable del registro). Esto puede motivar que algunos ensayos no sean detectados en el registro.

Fundamental para la realización de este tipo de estudios, es la necesidad de disponer de códigos identificativos inequívocos de cada uno de los ensayos. Esto permitiría una mayor eficiencia en la búsqueda de la información, especialmente en la identificación de las publicaciones. No es muy frecuente que los artículos originales de las revistas científicas incorporen los principales códigos identificativos de los ensayos, especialmente es mínimo el uso del nº EudraCT. Con mayor frecuencia se incorpora (incluso en el resumen de la publicación) el número

identificativo que otorga el registro ClinicalTrials.gov en las publicaciones de los ensayos. El propio registro dispone de un sistema de identificación automática de las publicaciones que incorporan este número; aún así, una gran parte de ellas no quedan registradas en ClinicalTrials.gov.

Algunas de estas limitaciones podrían haberse reducido o minimizado si la obtención de la información se hubiese realizado añadiendo otras estrategias de búsqueda pero, a diferencia de otros estudios, en este estudio no se contactó con los distintos actores que intervienen en el proceso de registro de los ensayos clínicos (agencia reguladora, promotores, CRO e investigadores) para encontrar la información.

Otra limitación se deriva del hecho que se trata de un estudio realizado en un único centro con los datos de los ensayos evaluados por un único CEIC y por lo tanto la aplicabilidad y extrapolación de los resultados a otros centros y CEIC puede verse limitada. Sin embargo, tal y como se ha señalado con anterioridad, el HUVH es uno de los mayores hospitales del estado y en el que anualmente se evalúa un número de ensayos clínicos elevado (entre los dos o tres más elevados en un único centro en España) y, en este estudio, además de la base de datos del CEIC del centro se han consultado y recogido información de los registros nacionales e internacionales más relevantes. El hecho de que el seguimiento del ensayo no se limite únicamente a la información disponible localmente, permite dar una información más global del mismo, y por lo tanto los datos pueden por lo menos ser extrapolados y comparados con los de otros centros y CEIC de características similares.

Por último, el análisis de los resultados de las publicaciones de los ensayos clínicos controlados realizado en este estudio debe considerarse como un objetivo exploratorio, ya que para él sólo se ha tenido en cuenta la información contenida en los resúmenes de las publicaciones de los resultados de los ensayos clínicos, y estos datos no han sido contrastados con el resto de información de la publicación. Es obvio que la información que se recoge en los resúmenes debe ser un reflejo de la información principal contenida en la publicación y, aunque no se ha realizado una revisión sistemática de todos los ítems definidos en las recomendaciones

CONSORT de los resúmenes, el objetivo principal de este análisis exploratorio era obtener información de la posible influencia en la publicación de los resultados de los ensayos según el tipo de promotor de los mismos, diferencias que en nuestro estudio no se han observado.

CONCLUSIONES

Las principales conclusiones del estudio respecto a los objetivos planteados son las siguientes:

Objetivo 1: Principales características de los ensayos clínicos con medicamentos que han sido presentados al CEIC del HUVH por promotores independientes desde mayo de 2004 a mayo de 2009, y compararlas con las de los ensayos clínicos con medicamentos promovidos por la industria farmacéutica en el mismo periodo.

- i. Los ensayos clínicos con medicamentos de promotor no comercial fueron menos de una quinta parte de los ensayos realizados en el HUVH en los 5 años posteriores a la aplicación de la Directiva 2001/20/CE.
- ii. Los ensayos clínicos aprobados por el CEIC del HUVH de promotor no comercial en el período de estudio fueron principalmente de fase IV, ámbito multicéntrico nacional, diseño controlado paralelo y no enmascarados, en comparación con los ensayos de promotor comercial que fueron principalmente de fase III, de ámbito multicéntrico internacional, diseño controlado paralelo y enmascarados a doble ciego.
- iii. Los ensayos clínicos realizados exclusivamente en población pediátrica fueron una minoría (menos del 5%), independientemente del tipo de promotor.
- iv. El uso de placebo como control del ensayo fue menos frecuente en los ensayos de promotor no comercial.
- v. La hipótesis de superioridad fue la más representada en los ensayos de diseño controlado, independientemente del tipo de promotor. No obstante, los ensayos en los que se comparó el tratamiento experimental con un tratamiento farmacológicamente activo de promotor no comercial plantearon

una hipótesis de superioridad con más frecuencia que los de promotor comercial.

- vi. En el 90% de los ensayos de promotor no comercial se evaluaron medicamentos comercializados, mientras que en los de promotor comercial se evaluaron en menos de una tercera parte.

Objetivo 2: Analizar los resultados del proceso de evaluación de los ensayos clínicos con medicamentos de promoción independiente por parte del CEIC y AEMPS, y compararlos con los de los ensayos clínicos promovidos por la industria farmacéutica.

- i. El porcentaje de ensayos evaluados por el CEIC del HUVH que obtuvieron un dictamen desfavorable fue del 3,8%, sin observarse diferencias en función del tipo de promotor.
- ii. La mediana del tiempo desde la solicitud de evaluación al CEIC del HUVH hasta su aprobación cumplió con el tiempo establecido en la Directiva 2001/20/CE (inferior a 60 días), y no hubo diferencias según el tipo de promotor.
- iii. El tiempo desde la obtención del dictamen favorable del CEIC de referencia hasta la aprobación de la AEMPS fue superior para los ensayos clínicos de promotor no comercial respecto a los de promotor comercial.

Objetivo 3: Analizar el desarrollo o ejecución de los ensayos clínicos con medicamentos de promoción independiente, y compararlos con los de los promovidos por la industria farmacéutica.

- i. El tiempo desde la aprobación de la AEMPS hasta el inicio del ensayo y desde el inicio hasta la finalización fue superior en los ensayos de promotor no comercial respecto a los de promotor comercial.

- ii. Más del 90% de los ensayos de promotor comercial se encuentran registrados en ClinicalTrials.gov, frente a poco más de la mitad de los de promotor no comercial.
- iii. La actualización de la información sobre el seguimiento y el estado de los ensayos en los diferentes registros públicos es inferior para los ensayos de promotor no comercial.

Objetivo 4: Analizar la tasa de publicación de los ensayos clínicos con medicamentos de promoción independiente de los ensayos que son ejecutados, y compararla con la tasa de publicación de los ensayos de promoción comercial.

- i. Se han publicado en revistas científicas de revisión por pares el 60% de los ensayos que se encontraban finalizados, finalizados anticipadamente o en activo al cierre de la base de datos del presente estudio. No obstante, la proporción de los ensayos publicados de promotor no comercial fue inferior a la de los de promotor comercial.
- ii. Independientemente del tipo de promotor, se publican más los ensayos de ámbito internacional y de fase III.
- iii. Más del 90% de los ensayos publicados se encuentran registrados en ClinicalTrials.gov y EU-CTR; aunque estas tasas fueron algo inferiores para los ensayos de promotor no comercial.

Objetivo 5: Evaluar algunos resultados de los ensayos clínicos con medicamentos de diseño controlado de promoción independiente incluidos en los resúmenes de las publicaciones realizadas en revistas científicas de revisión por pares, y compararlos con los de los ensayos clínicos con medicamentos de diseño controlado de promoción comercial.

- i. Según la información que constaba en los resúmenes de los ensayos clínicos controlados publicados, el 54,5% de los ensayos mostraron resultados

positivos y el 45,5% negativos o no concluyentes, sin observarse diferencias según el tipo de promotor.

- ii. Los ensayos con resultados positivos se publican con mayor celeridad que aquellos con resultados negativos, aunque en los ensayos de promotor no comercial no se observan diferencias en el tiempo hasta la publicación en función de si son positivos o no los resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. Streptomycin Treatment of Pulmonary Tuberculosis: A Medical Research Council Investigation. *BMJ*. 1948;2:769–82.
2. Cochrane AL. Efectividad y eficiencia. Reflexiones al azar sobre los servicios sanitarios. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano y Fundación Salud, Innovación y Sociedad; 2000.
3. España. Real Decreto 223/2004 de 6 de Febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. *BOE*, 7 febrero 2004. núm. 33:5429–43.
4. España. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Título III. De las garantías de la investigación de los medicamentos de uso humano. *BOE*, 27 julio 2006. núm. 178:28122–65.
5. European Medicines Agency. ICH Topic E10: Note for guidance on choice of control group for clinical trials(CPMP/ICH/364/96). January 2001 [Internet]. [cited 2015 Feb 28]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002925.pdf
6. Bakke O, Carné X, García-Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Fundamentos básicos, metodología y práctica. In: Doyma E, editor. Barcelona; 1994.
7. The European Agency for the Evaluation of medicinal products. EMEA/CPMP position statement on the use of placebo in clinical trials with regard to the revised Declaration of Helsinki. London, 28 June 2001. EMEA/17424/01. [Internet]. [cited 2015 Mar 2]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Position_statement/2009/12/WC500017646.pdf
8. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321–33.
9. European Medicines Agency. ICH Topic M3 (R2): Note for Guidance on Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95). July 2008 [Internet]. [cited 2015 Feb 28]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002941.pdf

10. FDA Guidance for industry: Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-derived Products. November 1995 [Internet]. [cited 2015 Feb 28]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071597.pdf>
11. European Medicines Agency. ICH Topic E4: Note for guidance on dose response information to support drug registration (CPMP/ICH/378/95). November 1994 [Internet]. [cited 2015 Feb 28]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002834.pdf
12. Nuremberg Military Tribunal. The Nuremberg Code. JAMA. 1996;276(20):1691.
13. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, 1964. Last amended by the 64th WMA, Fortaleza, 2013 [Internet]. [cited 2015 Feb 28]. Available from: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>
14. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013;310(20):2191–4.
15. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. USA; April 18, 1979 [Internet]. [cited 2015 Feb 28]. Available from: http://videocast.nih.gov/pdf/ohrp_appendix_belmont_report_vol_2.pdf
16. INSTRUMENTO de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. BOE, 20 de octubre de 1999. p. 36825–30.
17. European Medicines Agency. ICH E6: Good Clinical Practice: Consolidated guideline, CPMP/ICH/135/95. July 1996 [Internet]. [cited 2015 Feb 28]. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/3cc1aen_en.pdf
18. Djulbegovic B, Lacey M, Cantor A, Fields KK, Bennett CL, Adams JR, et al. The uncertainty principle and industry-sponsored research. Lancet. 2000;356(9230):635–8.
19. European Medicines Agency. [Internet]. [cited 2015 Feb 28]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
20. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001. Diario Oficial de la Comunidades Europeas. 1 de mayo de 2001.

- [Internet]. [cited 2015 Mar 1]. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_es.pdf
21. ICH Official web site: ICH [Internet]. [cited 2015 Feb 28]. Available from: <http://www.ich.org/home.html>
 22. España. LEY 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE, 22 diciembre 1990. núm. 306:38228–46.
 23. España. REAL DECRETO 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. BOE, 13 mayo 1993. núm. 114:14346–64.
 24. Agencia Española del Medicamento. Circular número 15/2001 de la Agencia Española del Medicamento que contiene la aplicación del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2001 [Internet]. [cited 2015 Feb 28]. Available from: <http://www.aemps.gob.es/informa/circulares/industria/2001/home.htm>
 25. AEMPS. Portal Ensayos Clínicos con Medicamentos versión 2 del M^o de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet]. [cited 2015 Feb 28]. Available from: <https://ecm.aemps.es/ecm/paginaPresentacion.do>
 26. AEMPS. Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano a partir del 1 de mayo de 2004 (versión nº6 , Mayo de 2008). Subdirección General de Medicamentos de uso Humano. Área de Ensayos Clínicos [Internet]. [cited 2015 Feb 28]. Available from: http://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/investigacionClinica/docs/aclaraciones_normativaEC_mayo08.pdf
 27. Montoro Ronsano JB. El Real Decreto de ensayos clínicos cumple 2 años. *Farm Hosp.* 2006;30(1):4–5.
 28. Rennie D. Trial registration. A great idea switches from ignored to irresistible. *JAMA.* 2004;292(11):1359–62.
 29. Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ.* 1997;315:640–5.
 30. Ioannidis JPA. Effect of the Statistical Significance of Results on the Time to Completion and Publication of Randomized Efficacy Trials. *JAMA.* 1998;279(4):281–6.
 31. Remuzzi G, Schieppati A, Boissel J, Garattini S, Horton R, Boissel FJ. Independent clinical research in Europe. *Lancet.* 2004;364:1723–6.
 32. Tramèr MR, Reynolds DJ, Moore R a, McQuay HJ. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ.* 1997;315:635–40.

33. International Committee of Medical Journals Editors. Editorials Clinical Trial Registration: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med*. 2004;351(12):1250–1.
34. Steinbrook R. Public registration of clinical trials. *N Engl J Med*. 2004;351(4):315–7.
35. De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle F a, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med*. 2005;352(23):2436–8.
36. Haug C, Gøtzsche PC, Schroeder T V. Registries and registration of clinical trials--secondary publication. *N Engl J Med*. 2006;353(2):2811–2.
37. International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Update December 2014. [Internet]. [cited 2015 Feb 28]. Available from: <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>
38. Stone JH, Lockshin MD, Katz PP, Yelin EH. New journal policy regarding registration of clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2243–7.
39. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2015 Mar 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
40. European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register [Internet]. [cited 2015 Mar 1]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
41. Keyhani S, Federman A. Fact or fiction: The need for independent pharmaceutical policy research. *J Gen Intern Med*. 2009;24(5):692–4.
42. Sacristán E. Artículos de difusión. *Econ la Salud*. 2006;5(3):132–4.
43. Pich J, Carné X, Arnaiz J-A, Gómez B, Trilla A, Rodés J. Role of a research ethics committee in follow-up and publication of results. *Lancet*. 2003;361(9362):1015–6.
44. Suñé P, Suñé JM, Montoro JB. Positive Outcomes Influence the Rate and Time to Publication, but Not the Impact Factor of Publications of Clinical Trial Results. *PLoS One*. 2013;8(1):e54583.
45. Von Elm E, Röllin A, Blümle A, Huwiler K, Witschi M, Egger M. Publication and non-publication of clinical trials: Longitudinal study of applications submitted to a research ethics committee. *Swiss Med Wkly*. 2008;138(13-14):197–203.
46. Blümle A, Meerpohl JJ, Schumacher M, Von Elm E. Fate of clinical research studies after ethical approval - follow-up of study protocols until publication. *PLoS One*. 2014;9(2):e87184.

47. Hartmann M. Impact assessment of the European Clinical Trials Directive: a longitudinal, prospective, observational study analyzing patterns and trends in clinical drug trial applications submitted since 2001 to regulatory agencies in six EU countries. *Trials*. 2012;13(1):53.
48. Garattini S, Bertele V. Adjusting Europe's drug regulation to public health needs. *Lancet*. 2001;358(9275):64–7.
49. Lexchin J, Bero L a, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003;326:1167–70.
50. The 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. *JAMA*. 2002;288(23):2981–97.
51. De Gaetano G. Collaborative Group Of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet*. 2001;357(9250):89–95.
52. Hoadley JF. The continued need for independent research on prescription drugs. *Health Aff*. 2004;23(1):244–9.
53. Garattini S, Liberati A. The risk of bias from omitted research. *BMJ*. 2000;321:845–6.
54. Chalmers I. Well informed uncertainties about the effects of treatments. *BMJ*. 2004;328:475–6.
55. Cornu C, Cano A, Pornel B, Melis GB, Boissel JP. Could institutional clinical trials exist in Europe? *Lancet*. 1999;353:63–4.
56. Chalmers I, Rounding C, Lock K. Descriptive survey of non-commercial randomised controlled trials in the United Kingdom, 1980-2002. *BMJ*. 2003;327:1–4.
57. Praga M. ¿Se está apoyando la investigación clínica independiente en España? *Nefrología*. 2008;28(6):575–82.
58. Grimes DA, Hubacher D, Nanda K, Schulz KF, Moher D, Altman DG. The Good Clinical Practice guideline: a bronze standard for clinical research. *Lancet*. 2005;366(9480):172–4.
59. Who's afraid of the European Clinical Trials Directive? *Lancet*. 2003;361(9376):2167.

60. Chivato T. Editorial el papel del paciente en la atención de las enfermedades. *Alergol Inmunol Clin*. 2005;20:85–6.
61. Filibeck U, Addis A, Tomino C, Martini N. European Clinical Trials Directive: the Italian position. *Lancet*. 2004;363:1650–1.
62. Mayor S. EU must reform clinical trial regulation, warn medical research bodies. *BMJ*. 2011;343:d6215.
63. Osborne JP, O’Callaghan FJK. Running an international paediatric non-commercial clinical trial. *Arch Dis Child*. 2009;94:729–33.
64. Frewer LJ, Coles D, van der Lans I a, Schroeder D, Champion K, Apperley JF. Impact of the European clinical trials directive on prospective academic clinical trials associated with BMT. *Bone Marrow Transpl*. 2011;46(3):443–7.
65. Sheard L, Tompkins CNE, Wright NMJ, Adams CE. Non-commercial clinical trials of a medicinal product: can they survive the current process of research approvals in the UK? *J Med Ethics*. 2006;32:430–4.
66. Rosso C. Dificultades de la investigación independiente: uso de medicamentos importados en EECC no comerciales. ICB-digital [Internet]. 2005;33:2–6. Available from: <http://www.sefc.org/gestor/images/icbdigital/icb33.pdf>
67. Berendt L, Håkansson C, Bach KF, Dalhoff K, Andreasen PB, Petersen LG, et al. Effect of European Clinical Trials Directive on academic drug trials in Denmark: retrospective study of applications to the Danish Medicines Agency 1993-2006. *BMJ*. 2008;336(7634):33–5.
68. Italian Medicines Agency (AIFA) Research & Development Working Group. Feasibility and challenges of independent research on drugs: The Italian Medicines Agency (AIFA) experience. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(1):69–86.
69. Jimeno P. Investigación clínica independiente: es posible. *Independent Clinic Research: It’s possible*. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006;81:133–4.
70. Frewer LJ, Coles D, Champion K, Demotes-Mainard J, Goetbuget N, Ihrig K, et al. Has the European Clinical Trials Directive been a success? *BMJ*. 2010;340:c1862.
71. Demotes-Mainard J, Ohmann C. European Clinical Research Infrastructures Network: promoting harmonisation and quality in European clinical research. *Lancet*. 2005;365(9454):107–8.
72. Kmietowicz Z. UK academics gain free access to database of patients. *BMJ*. 2005;331(7522):924.

73. NHS. National Institut for Health Research [Internet]. [cited 2015 Mar 28]. Available from: <http://www.nihr.ac.uk/>
74. España. RESOLUCIÓN por la que se convocan ayudas del Programa de Promoción de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud para la realización de proyectos de investigación clínica de carácter no comercial con medicamentos de uso humano. BOE, 1 febrero 2007. núm. 28:4790–4.
75. Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica Independiente [Internet]. [cited 2015 Mar 15]. Available from: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/oficinApoyo.htm>
76. Generalitat de Catalunya. Vall d’Hebron Hospital [Internet]. [cited 2015 Mar 26]. Available from: <http://www.vhebron.net/>
77. Vall d’Hebron Institut de Recerca. VHIR [Internet]. [cited 2015 Mar 26]. Available from: <http://www.vhir.org/portal1/>
78. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
79. AEMPS. Memorias anuales de actividades de la AEMPS [Internet]. [cited 2015 Jul 19]. Available from: <http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/home.htm>
80. Adams P, Kaewkungwal J, Limphattharachoen C, Prakobtham S, Pengsaa K, Khusmith S. Is your ethics committee efficient? Using “IRB Metrics” as a self-assessment tool for continuous improvement at the Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Thailand. *PLoS One*. 2014;9(11):e113356.
81. Serrano Castro MA, Labrador Cañadas MV, González Colaço C, Vargas Castrillón E. Clinical trials on drugs authorized in Spain during 2007 and 2008. *Med Clin (Barc)*. 2010;134(7):316–22.
82. AEMPS. Anexo 2 (versión 30 abril 2004). Criterios y procedimientos para la obtención del dictamen único en la evaluación de protocolos de ensayos clínicos multicéntricos por los CEIC [Internet]. [cited 2015 Jul 19]. Available from: http://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/investigacionClinica/docs/anexo-2_septiembre-2005.pdf
83. Mason E. European Commission considers revisions to clinical trials directive. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(5):292–5.
84. Dal-Ré R, Ortega R, Morejón E. Multicentre trials review process by research ethics committees in Spain: where do they stand before implementing the new European regulation? *J Med Ethics*. 2005;31(6):344–50.

85. Ortega Basagoiti R, Morejón Bosch E, Dal Ré R. Data and reflections on the current process of the multicenter clinical trial assessment in Spain. *Rev Clin Esp*. 2006;206(9):444–6.
86. Porcu L, Poli D, Torri V, Rulli E, Di Tullio MC, Cinquini M, et al. Impact of recent legislative bills regarding clinical research on Italian ethics committee activity. *J Med Ethics*. 2008;34(10):747–50.
87. REGLAMENTO (UE) N° 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. *Diario Oficial de la Unión Europea*. 2014. p. L 158/1 – L 158/76.
88. García Vidal A. Nuevo reglamento de la Unión Europea sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. *Análisis Farm GA&P*. 2014;Julio:1–5.
89. Gómez B, Placeres M, Riba N. Practical and legislative topics in relation to the manufacturing and importation of human medicinal products in non commercial clinical trials. *Med Clin (Barc)*. 2009;132(8):322–7.
90. Sammons HM, Choonara I. Clinical trials of medication in children, 1996-2002. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(2):165–7.
91. Rocchi F, Paolucci P, Ceci A, Rossi P. The European paediatric legislation: benefits and perspectives. *Ital J Pediatr*. 2010;36:56.
92. Ndebele P. The Declaration of Helsinki, 50 years later. *JAMA*. 2013;310(20):2145–6.
93. Girard D, Bourdon O, Abdoul H, Prot-Labarthe S, Brion F, Tibi A, et al. How to improve the implementation of academic clinical pediatric trials involving drug therapy? A qualitative study of multiple stakeholders. *PLoS One*. 2013;8(5):e64516.
94. Laguna Goya N, Andrés Rodríguez-Trelles F de. Participación de las mujeres en los ensayos clínicos según los informes de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: 2007. *Rev Esp Salud Pública*. 2008;82(3):343–50.
95. Clark T, Berger U, Mansmann U. Sample size determinations in original research protocols for randomised clinical trials submitted to UK research ethics committees: review. *BMJ*. 2013;346:f1135.
96. Pérez-Mañá C, Llonch C, Farré M. Transparency in clinical research: registration of clinical trials and publication of results. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(13):593–7.

97. Moulton J, Woodcock A, Critchley HP. Non-commercial clinical trials. A step change in operational performance is needed. *BMJ*. 2010;341:c5472.
98. Thomas KS, Koller K, Foster K, Perdue J, Charlesworth L, Chalmers JR. The UK clinical research network--has it been a success for dermatology clinical trials? *Trials*. 2011;12(1):153.
99. AEMPS. Puesta en marcha del Registro Español de Estudios Clínicos [Internet]. [cited 2015 Jul 31]. Available from: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2013/NI-MUH_07-2013-reec.htm
100. Alfaro V. Ensayos clínicos, buena práctica de publicación y regulaciones legislativas. *Med Clin (Barc)*. 2004;123(3):100–3.
101. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA*. 2009;302(9):977–84.
102. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA*. 1996;276(8):637–9.
103. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*. 2001;357(9263):1191–4.
104. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, et al. CONSORT for Reporting Randomized Controlled Trials in Journal and Conference Abstracts: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* [Internet]. 2008 Jan 22 [cited 2015 Jul 5];5(1):e20. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2211558&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>
105. Ghimire S, Kyung E, Kang W, Kim E. Assessment of adherence to the CONSORT statement for quality of reports on randomized controlled trial abstracts from four high-impact general medical journals. *Trials*. 2012;13:77.

ANEXO I

Cuestionario estandarizado de los ensayos clínicos

Referencia:

Código del Protocolo:

Título:

Investigador principal:

Servicio

Nombre

Promotor:

- Nombre

- Tipo de promotor (X)

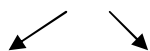
Compañía farmacéutica

Sociedad científica/Asociación científica

Investigador particular

Servicio

Grupo de Investigación



- Paralelo
- Cruzado
- Otros
- Factorial
- Secuencial

- Enmascaramiento (X)

- Abierto
- Simple ciego
- Doble ciego
- Eval. ciega por terceros

- Ensayo (definición RD) Experimental Observacional NC

- Asignación aleatoria (X) Sí No No procede

Objetivos principales (X)

- Farmacocinética i/o farmacodinamia
- Eficacia terapéutica
- Eficacia profiláctica
- Eficacia diagnóstica
- Toxicidad:
- Bioequivalencia:
- Otros:

Especificar

Información sobre el producto/s en investigación (registro múltiple):

- Nombre comercial o equivalente:

- Nombre del principio activo (DCI):

- Denominación previa DCI

- Grupo terapéutico (ATC):

- Estado de comercialización del grupo terapéutico (X)

Grupo nuevo

Grupo comercializado

NC

- Vías de administración (X) v.o. e.v. i.m. s.c.

tópico-cutáneo

inhalado bucal

intranasal

otros

- Estado de comercialización del medicamento (X):

Comercializado:

Nueva indicación

Nueva condición de uso

Nueva población

Indicación y condición autorizadas

No comercializado:

Nuevo fármaco

Nueva presentación fármaco comercializado

- Tipo de producto (X):

Químico

Biológico

Entidad biotecnológica

NC

Radiofármaco Sí

No

Terapia génica: Sí

No

Otros

Tratamiento control:

- No procede

- Placebo

- Tratamiento farmacológico

- Tratamiento no farmacológico

Descriptivo

- Sin tratamiento
- Otros

Si es tratamiento farmacológico (X) (elección múltiple)

Fármaco igual	<input type="checkbox"/>	Presentación	igual	<input type="checkbox"/>
Grupo terapéutico igual	<input type="checkbox"/>		diferente	<input type="checkbox"/>
Grupo terapéutico diferente	<input type="checkbox"/>			

Población:

Número de pacientes:

No especificado

- Edad (X) Niños (<18a) Adultos (18-65a) Ancianos (>65a)

- Sexo (X) Hombres Mujeres Ambos NC

Variable Principal (registro múltiple):

- Descripción

- Naturaleza: Clínica Laboratorio Imagen Otras

- Tipo de variable: Supervivencia Dicotómica Continua Otras

Análisis estadístico:

- Hipótesis: Superioridad No inferioridad Equivalencia No hipótesis Otras

- Estudio piloto: si no

- Análisis principal: Intención de tto Protocolo Otros No consta

ANEXO II

Dictamen del CEIC del HUVH del presente estudio



Vall d'Hebron
Hospital


Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 41 87
Fax 93 489 41 02

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron , en el cual la Comisión de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria el pasado 08 de octubre de 2010 y evaluó el proyecto de investigación titulado "*Anàlisi de la investigació independent en assaigs clínics amb medicaments en l'HUVH*" que tiene como investigador principal al Dr. / a la Dra . Inmaculada Fuentes Camps del Servicio de Farmacología clínica de nuestro Centro.

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

Se aprueba



Dr. Lluís Armadaus
Secretario de la Comisión de investigación
Hospital Universitario Vall d'Hebron

Barcelona, 15 de octubre del 2010

ANEXO III

Fármacos/principios activos evaluados en el grupo experimental de los ensayos aprobados

Fármacos/Principios activos/Combinaciones	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
[I123] ioflupano	1	0,1	0,1
5-fluorouracilo	7	0,7	0,8
abacavir	1	0,1	0,9
abagovomab	1	0,1	1
abetimus	1	0,1	1,1
acadesina	1	0,1	1,2
acetato de glatirameró	1	0,1	1,3
aciclovir	1	0,1	1,4
ácido acetilsalicílico	3	0,3	1,7
ácido glutámico dacarboxilasa recombinante humano	1	0,1	1,8
ácido zoledrónico	3	0,3	2,1
ácidos grasos omega 3	1	0,1	2,2
actinomicina	1	0,1	2,3
adalimumab	4	0,4	2,7
adapaleno	1	0,1	2,8
adenosina	1	0,1	2,9
afatinib	1	0,1	3
aflibercept	5	0,5	3,5
albinterferón	3	0,3	3,8
albumina humana	4	0,4	4,2
alemtuzumab	3	0,3	4,5
alfa1-antitripsina	1	0,1	4,6
alisertib	1	0,1	4,7
aliskireno	8	0,8	5,5
alisporivir	1	0,1	5,6
alvelestat	1	0,1	5,7
amiodarona	1	0,1	5,8

amlodipina	1	0,1	5,9
amonafida	1	0,1	6
análogo GnRh	1	0,1	6,1
anfotericina B liposomal	1	0,1	6,2
anidulafungina	1	0,1	6,3
antiandrogenos	1	0,1	6,4
antibióticos	1	0,1	6,5
antipterin	1	0,1	6,6
antitrombina alfa	1	0,1	6,7
apixaban	5	0,5	7,3
aplaviroc	2	0,2	7,5
apomab	1	0,1	7,6
apomorfina	1	0,1	7,7
aprotinina	1	0,1	7,8
atacicept	1	0,1	7,9
atazanavir	2	0,2	8,1
atinumab	1	0,1	8,2
atomoxetina	3	0,3	8,5
atorvastatina	1	0,1	8,6
axitinib	3	0,3	8,9
azodicarbonamida	1	0,1	9
basiliximab	2	0,2	9,2
belimumab	1	0,1	9,3
bemiparina	1	0,1	9,4
bendamustina	1	0,1	9,5
Beta-1,3/1,6-glucano soluble (SBG)	1	0,1	9,6
bevacizumab	20	2	11,6
bicalutamida	1	0,1	11,7
biperideno	1	0,1	11,8
boceprevir	6	0,6	12,4
bortezomib	3	0,3	12,7
bosentan	3	0,3	13
bosutinib	1	0,1	13,1

bromuro de acildinio	1	0,1	13,2
bromuro de ipratropio	1	0,1	13,3
buparlisib	1	0,1	13,4
buprenorfina/naloxona	1	0,1	13,5
cabergolina	1	0,1	13,6
cafeina	2	0,2	13,8
calcipotriol/betametasona	1	0,1	13,9
canakinumab	4	0,4	14,3
cangrelor	1	0,1	14,4
capecitabina	14	1,4	15,8
carboplatino	6	0,6	16,4
carvedilol	1	0,1	16,5
casopitant	1	0,1	16,6
caspofungina	1	0,1	16,7
catumaxomab	1	0,1	16,8
cediranib	2	0,2	17
ceftarolina	1	0,1	17,1
ceftobiprole medocaril	1	0,1	17,2
celecoxib	1	0,1	17,3
cetuximab	7	0,7	18
CHOP	1	0,1	18,1
ciclesonida	2	0,2	18,3
ciclofosfamida	5	0,5	18,8
ciclosporina	1	0,1	18,9
ciclosporina oftalmica	1	0,1	19
cilengitida	1	0,1	19,1
cinacalcet	2	0,2	19,3
cislosporina analogo	1	0,1	19,4
cisplatino	6	0,6	20
citarabina	3	0,3	20,3
citicolina	1	0,1	20,4
cixutumumab	1	0,1	20,5
cizolirtina	1	0,1	20,6

cladribina	1	0,1	20,7
clazosentan	2	0,2	20,9
clevudina	2	0,2	21,1
clopidogrel	3	0,3	21,5
cloruro de radio	1	0,1	21,6
colchicina	1	0,1	21,7
conatumumab	2	0,2	21,9
corticoides	3	0,3	22,2
cromoglicato disodico	1	0,1	22,3
cutamesine	1	0,1	22,4
dabigatran etexilato	3	0,3	22,7
dacarbazina	1	0,1	22,8
daclizumab	2	0,2	23
dalotuzumab	5	0,5	23,5
darapladib	1	0,1	23,6
darbeopetina alfa	2	0,2	23,8
darunavir	1	0,1	23,9
dasatinib	5	0,5	24,4
decitabina	1	0,1	24,5
deferasirox	1	0,1	24,6
deforolimus	3	0,3	24,9
degarelix	3	0,3	25,2
denosumab	1	0,1	25,3
depelestat	1	0,1	25,4
derenofilina	1	0,1	25,5
desmoteplasa	1	0,1	25,6
dexametasona	3	0,3	25,9
dexketoprofeno	2	0,2	26,1
dexloxiglumida	1	0,1	26,2
dimetil fumarato	1	0,1	26,3
dinutuximab	1	0,1	26,4
dipeptido de glutamina	1	0,1	26,5
dirucotide	2	0,2	26,7

disufenton sodico	1	0,1	26,8
docetaxel	12	1,2	28
donepezilo	2	0,2	28,2
dovitinib	1	0,1	28,3
doxorubicina	6	0,6	28,9
doxorubicina en esferas	1	0,1	29
doxorubicina liposomal	3	0,3	29,3
dronabinol/cannabidiol	1	0,1	29,4
drotrecogina alfa	1	0,1	29,5
dulanermin	1	0,1	29,6
duloxetina	1	0,1	29,7
duramicina	1	0,1	29,8
efalizumab	1	0,1	29,9
efaproxiral	1	0,1	30
efavirenz	1	0,1	30,1
eltrombopag	3	0,3	30,4
elvitegravir	1	0,1	30,5
empagliflozina	2	0,2	30,7
emulsión lipídica MCT/LCT/W3	1	0,1	30,8
entecapona/levodopa/carbidopa	1	0,1	30,9
entecavir	1	0,1	31
enzastaurina	2	0,2	31,2
epirubicina	1	0,1	31,3
eplerenona	2	0,2	31,5
eplivanserín	3	0,3	31,8
epoetina beta	1	0,1	31,9
epoetina beta pegilada	4	0,4	32,3
epoetina delta	2	0,2	32,5
epratuzumab	4	0,4	32,9
eptacog alfa	4	0,4	33,3
eribaxaban	1	0,1	33,4
eribulina	4	0,4	33,8
eritromicina	1	0,1	33,9

erlotinib	9	0,9	34,8
ertapenem	2	0,2	35
ertumaxomab	2	0,2	35,2
eslicarbazepina	1	0,1	35,3
esmirtazapina	1	0,1	35,4
estramustina	1	0,1	35,5
etinilestradiol/gestodeno	1	0,1	35,6
etravirina	3	0,3	36
everolimus	13	1,3	37,3
exemestano	4	0,4	37,7
exenatida	1	0,1	37,8
extracto alergenico	2	0,2	38
extracto de soja y trebol rojo	1	0,1	38,1
ezetimibe	1	0,1	38,2
factor XIII recombinante	1	0,1	38,3
farletuzumab	1	0,1	38,4
fenoxodiol	1	0,1	38,5
fentanilo	2	0,2	38,7
fidaxomicina	1	0,1	38,8
figitumumab	2	0,2	39
filibuvir	1	0,1	39,1
fungolimod	2	0,2	39,3
firategrast	1	0,1	39,4
fludarabina	2	0,2	39,6
FOLFOX	1	0,1	39,7
fondaparinux	1	0,1	39,8
formoterol/beclometasona	1	0,1	39,9
forodesina	1	0,1	40
fosamprenavir	2	0,2	40,2
fulvestrant	1	0,1	40,3
gabapentina	1	0,1	40,4
galunisertib	1	0,1	40,5
ganitumab	5	0,5	41

gemcitabina	7	0,7	41,7
girentuximab	1	0,1	41,8
glimepiride	1	0,1	41,9
goserelina	1	0,1	42
hidroclorotiazida	2	0,2	42,2
hidrocortisona	1	0,1	42,3
hormona liberadora de corticotropina	1	0,1	42,4
hormonoterapia	1	0,1	42,5
ibritumomab tiuxetan	1	0,1	42,6
idarubicina	1	0,1	42,7
ifosfamida	2	0,2	42,9
imatinib	1	0,1	43
imgatuzumab	1	0,1	43,1
indacaterol	2	0,2	43,3
infliximab	1	0,1	43,4
inhibidor C1 recombinante	1	0,1	43,5
inhibidores calcineurina	1	0,1	43,6
inmunoglobulina G humana	3	0,3	43,9
inmunoglobulina humana	1	0,1	44
inmunosupresores	1	0,1	44,1
insulina basal analogo soluble	1	0,1	44,2
insulina combinada analogo soluble	1	0,1	44,3
insulina detemir	1	0,1	44,4
insulina glargina	3	0,3	44,7
insulina inhalada	2	0,2	44,9
interferon alfa-2a	1	0,1	45
interferon beta-1a	1	0,1	45,1
interferon dispositivo inyeccion	1	0,1	45,2
iodixanol	1	0,1	45,3
ioflupano (123I)	1	0,1	45,4
irinotecan	4	0,4	45,8
irinotecan nanoliposomal	1	0,1	45,9
isavuconazol	1	0,1	46

isotretinoína	1	0,1	46,1
ivabradina	3	0,3	46,4
ixabepilona	1	0,1	46,5
L-acetil-leucina	1	0,1	46,6
lamivudina/abacavir	2	0,2	46,8
lamivudina/zidovudina	1	0,1	46,9
lanreotida	2	0,2	47,1
lansoprazol	1	0,1	47,2
lapatinib	14	1,4	48,6
laquinimod	4	0,4	49
larotaxel	1	0,1	49,1
lasmiditan	1	0,1	49,2
lenalidomida	4	0,4	49,6
leucovorin	2	0,2	49,8
leuprorelina acetato	1	0,1	49,9
levodopa/carbidopa	1	0,1	50,1
levofloxacino	2	0,2	50,3
linezolid	1	0,1	50,4
liraglutida	1	0,1	50,5
lisinato de ibuprofeno	1	0,1	50,6
lixisenatida	1	0,1	50,7
lopinavir	1	0,1	50,8
lorataxel	1	0,1	50,9
losartan	2	0,2	51,1
lurbnectedina	1	0,1	51,2
lutropina alfa	1	0,1	51,3
macitentan	2	0,2	51,5
maraviroc	2	0,2	51,7
maribavir	1	0,1	51,8
matuzumab	1	0,1	51,9
mesalamina	1	0,1	52
metayodobencilguanidina	2	0,2	52,2
metformina	3	0,3	52,5

metilfenidato	3	0,3	52,8
metilprednisolona	1	0,1	52,9
metoprolol	1	0,1	53
metotrexato	1	0,1	53,1
metrotexato	1	0,1	53,2
micafungina	1	0,1	53,3
micofenolato mofetilo	7	0,7	54
micofenolato sodico	1	0,1	54,1
microplasma	2	0,2	54,3
midodrina	1	0,1	54,4
milnacipram	1	0,1	54,5
milnacipran	1	0,1	54,6
mitoxantrona	3	0,3	54,9
montelukast	1	0,1	55
moroctocog alfa	1	0,1	55,1
motavizumab	1	0,1	55,2
motesanib	1	0,1	55,3
moxifloxacina	1	0,1	55,4
naloxona	1	0,1	55,5
nanoburbujas	2	0,2	55,7
natalizumab	2	0,2	55,9
NO CONOCIDO	36	3,6	59,5
necitumumab	1	0,1	59,6
neratinib	1	0,1	59,7
nerispidine	1	0,1	59,8
nevirapina	5	0,5	60,3
nilotinib	3	0,3	60,6
nintedanib	2	0,2	60,8
obinutuzumab	2	0,2	61
ocrelizumab	4	0,4	61,4
octaparina	1	0,1	61,5
octocog alfa	2	0,2	61,7
octreotida	1	0,1	61,8

odanacatib	1	0,1	61,9
ofatumumab	1	0,1	62
olaparib	4	0,4	62,4
olaratumab	1	0,1	62,5
olmesartan	1	0,1	62,6
omiganan	1	0,1	62,7
ondansetron	1	0,1	62,8
oseltamivir	1	0,1	62,9
otelixizumab	1	0,1	63
oxaliplatino	8	0,8	63,8
oxibato sodico	2	0,2	64
oxicodona/naloxona	1	0,1	64,1
oxido nitrico	2	0,2	64,4
oxido nitroso	1	0,1	64,5
paclitaxel	7	0,7	65,2
paclitaxel analogo	2	0,2	65,4
palifermin	2	0,2	65,6
paliperidona	1	0,1	65,7
pamapimod	2	0,2	65,9
panitumumab	6	0,6	66,5
paricalcitol	1	0,1	66,6
pazopanib	4	0,4	67
pegaptanib	1	0,1	67,1
peginesatide	1	0,1	67,2
peginterferon alfa 2b	1	0,1	67,3
peginterferon alfa-2a	5	0,5	67,8
peginterferon alfa-2b	5	0,5	68,3
peginterferon alfa-2b + ribavirina	1	0,1	68,4
peginterferon-alfa2a	1	0,1	68,5
pemetrexed	4	0,4	68,9
perampanel	4	0,4	69,3
pertuzumab	4	0,4	69,7
piclozotan	1	0,1	69,8

picosulfato sodico	1	0,1	69,9
pilaralisib	1	0,1	70
pimavanserina	1	0,1	70,1
pirfenidona	2	0,2	70,3
piroglutamato de dimetilaminoetanol	1	0,1	70,4
pitavastatina	2	0,2	70,6
pomalidomida	1	0,1	70,7
ponesimod	1	0,1	70,8
pralatrexato	1	0,1	70,9
pramipexol	2	0,2	71,1
prasugrel	1	0,1	71,2
prednisona	4	0,4	71,6
pregabalina	6	0,6	72,2
propranolol	1	0,1	72,3
proxinium	1	0,1	72,4
racecadotril	1	0,1	72,5
raltegravir	2	0,2	72,7
ramucirumab	1	0,1	72,8
ranibizumab	4	0,4	73,2
ranolazina	1	0,1	73,3
rasagilina	1	0,1	73,4
reboxetina	1	0,1	73,5
retaspimycin	2	0,2	73,7
retosiban	1	0,1	73,8
ribavirina	13	1,3	75,1
rifampicina	2	0,2	75,3
rifapentina	1	0,1	75,4
rilotumumab	2	0,2	75,6
rilpivirina	2	0,2	75,8
rimonabant	6	0,6	76,4
riociguat	1	0,1	76,5
ritonavir	5	0,5	77
rituximab	9	0,9	77,9

rivaroxaban	3	0,3	78,2
rivastigmina	2	0,2	78,4
roflumilast	1	0,1	78,5
romidepsina	1	0,1	78,7
romiplostim	4	0,4	79,1
ropinirol	1	0,1	79,2
rosiglitazona	2	0,2	79,4
rosuvastatina	1	0,1	79,5
rotigotina	1	0,1	79,6
rozrolimupab	1	0,1	79,7
salbutamol	2	0,2	79,9
salmeterol + budesonida	1	0,1	80
salmeterol + fluticasona	1	0,1	80,1
sapitinib	1	0,1	80,2
saracatinib	2	0,2	80,4
sargramostin	1	0,1	80,5
sarizotan	1	0,1	80,6
satavaptan	6	0,6	81,2
seleciclib	1	0,1	81,3
selurampanel	1	0,1	81,4
semuloparin	2	0,2	81,6
sepantronium bromuro	1	0,1	81,7
serdemetan	1	0,1	81,8
sildenafil	1	0,1	81,9
sildenafililo	2	0,2	82,1
silodosina	1	0,1	82,2
siltuximab	2	0,2	82,4
simeprevir	1	0,1	82,5
simvastatina	2	0,2	82,7
siponimod	1	0,1	82,8
sirolimus	4	0,4	83,2
sitagliptina	1	0,1	83,3
solabegron	2	0,2	83,5

solifenacina	1	0,1	83,6
somatropina	3	0,3	83,9
sonidegib	1	0,1	84
sorafenib	10	1	85
sugammadex	1	0,1	85,1
sulfato de amikacina	1	0,1	85,2
sunitinib	13	1,3	86,5
surfactante rSP-C/lusupultide	1	0,1	86,6
tacrolimus	10	1	87,6
tadalafilo	2	0,2	87,8
talidomida	3	0,3	88,1
tamsulocina	1	0,1	88,2
tapentadol	1	0,1	88,3
tegovubir	1	0,1	88,4
telaprevir	3	0,3	88,7
telatinib	1	0,1	88,8
telbivudina	3	0,3	89,1
telcagepant	2	0,2	89,3
telmisartan/amlodipino	1	0,1	89,4
temozolamida	2	0,2	89,6
temozolomida	1	0,1	89,7
temsirolimus	1	0,1	89,8
tenecteplasa	1	0,1	89,9
tenofovir	3	0,3	90,2
tenofovir/emtricitabina	3	0,3	90,5
teriflunomida	3	0,3	90,8
teriparatida	1	0,1	90,9
terutroban	1	0,1	91
tetrahydrocannabinol/canabidiol	3	0,3	91,3
tetrodotoxina	2	0,2	91,5
ticagrelor	2	0,2	91,7
tipranavir	3	0,3	92
tirapazamina	1	0,1	92,1

tobramicina	3	0,3	92,4
tobramicina polvo inhalatorio	1	0,1	92,5
tocilizumab	5	0,5	93,1
tolterodina	1	0,1	93,2
topotecan	2	0,2	93,4
torasemida	1	0,1	93,5
toxina botulinica	5	0,5	94
trabedersen	1	0,1	94,1
trastuzumab	7	0,7	94,8
trastuzumab emtansine	1	0,1	94,9
tremelimumab	1	0,1	95
treprostinil	2	0,2	95,2
triamcinolona	1	0,1	95,3
triamcinolona depot	2	0,2	95,5
triptorelina	1	0,1	95,6
ulipristal	1	0,1	95,7
upamostat	1	0,1	95,8
uroquinasa	1	0,1	95,9
ustekinumab	1	0,1	96
vacuna antigripal pandémica monovalente	1	0,1	96,1
vacuna conjugada Hib + meningococo C	1	0,1	96,2
vacuna gripe	1	0,1	96,3
vacuna S aureus	1	0,1	96,4
vacuna virus varicela-zoster	2	0,2	96,6
vadimezan	1	0,1	96,7
valganciclovir	2	0,2	96,9
valsartan	2	0,2	97,1
vancomicina	1	0,1	97,2
vandetanib	1	0,1	97,3
vaniprevir	1	0,1	97,4
vardenafilo	2	0,2	97,6
vatalanib	1	0,1	97,7
vernakalant	1	0,1	97,8

verteporfina	1	0,1	97,9
verucerfont	1	0,1	98
vildagliptina	4	0,4	98,4
vincristina	2	0,2	98,6
vinflunina	3	0,3	98,9
vismodegib	1	0,1	99
volinanserina	2	0,2	99,2
volociximab	1	0,1	99,3
vorapaxar	1	0,1	99,4
voriconazol	1	0,1	99,5
voxtalisib	2	0,2	99,7
zaurategrast	1	0,1	99,8
zibotentan	2	0,2	100
Total	993	100	100

ANEXO IV

Citas bibliográficas de los ensayos clínicos aprobados publicados

1. Abrisqueta P, Villamor N, Terol MJ, González-Barca E, González M, Ferrà C, et al. Rituximab maintenance after first-line therapy with rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) for chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2013;122(24):3951–9.
2. Afdhal NH, Dusheiko GM, Giannini EG, Chen P-J, Han K-H, Mohsin A, et al. Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy. *Gastroenterology*. 2014;146(2):442–52.e1.
3. Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, Mohsin A, Lee J-W, Andriulli A, et al. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2012;367(8):716–24.
4. Aggermann T, Brunner S, Krebs I, Haas P, Womastek I, Brannath W, et al. A prospective, randomised, multicenter trial for surgical treatment of central retinal vein occlusion: results of the Radial Optic Neurotomy for Central Vein Occlusion (ROVO) study group. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(4):1065–72.
5. Ahrén B, Leguizamo Dimas A, Miossec P, Saubadu S, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily morning or evening injections in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin (GetGoal-M). *Diabetes Care*. 2013;36(9):2543–50.
6. Albano L, Banas B, Klempnauer JL, Glyda M, Viklicky O, Kamar N. OSAKA trial: a randomized, controlled trial comparing tacrolimus QD and BD in kidney transplantation. *Transplantation*. 2013;96(10):897–903.
7. Albers GW, von Kummer R, Truelsen T, Jensen J-KS, Ravn GM, Grønning BA, et al. Safety and efficacy of desmoteplase given 3-9 h after ischaemic stroke in patients with occlusion or high-grade stenosis in major cerebral arteries (DIAS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2015;14(6):575–84.
8. Alegre A, Oriol-Rocafiguera A, Garcia-Larana J, Mateos M-V, Sureda A, Martinez-Chamorro C, et al. Efficacy, safety and quality-of-life associated with lenalidomide plus dexamethasone for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: the Spanish experience. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(9):1714–21.
9. Alegre C, Barceló M, Jardí R, Rodríguez-Frias F, Camprubí S. α 1-Antitrypsin in fibromyalgia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind and crossover pilot trial. *Musculoskeletal Care*. 2012;10(3):178–83.

10. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation*. 2009;119(22):2877–85.
11. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365(8):699–708.
12. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, Polo O, DuBrava S, Miceli J, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med*. 2014;370(7):621–31.
13. Alten RE, Zerbini C, Jeka S, Irazoque F, Khatib F, Emery P, et al. Efficacy and safety of pamapimod in patients with active rheumatoid arthritis receiving stable methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):364–7.
14. Alten R, Gomez-Reino J, Durez P, Beaulieu A, Sebba A, Krammer G, et al. Efficacy and safety of the human anti-IL-1 β monoclonal antibody canakinumab in rheumatoid arthritis: results of a 12-week, Phase II, dose-finding study. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Sep 22];12(1):153. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/12/153>
15. Amass L, Pukeleviciene V, Subata E, Almeida AR, Pieri MC, D'Egidio P, et al. A prospective, randomized, multicenter acceptability and safety study of direct buprenorphine/naloxone induction in heroin-dependent individuals. *Addiction*. 2012;107(1):142–51.
16. Angevin E, Tabernero J, Elez E, Cohen SJ, Bahleda R, van Laethem J-L, et al. A phase I/II, multiple-dose, dose-escalation study of siltuximab, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2014;20(8):2192–204.
17. Arnold LM, Emir B, Murphy TK, Zeiher BG, Pauer L, Scott G, et al. Safety profile and tolerability of up to 1 year of pregabalin treatment in 3 open-label extension studies in patients with fibromyalgia. *Clin Ther*. 2012;34(5):1092–102.
18. Aronson R, Gottlieb PA, Christiansen JS, Donner TW, Bosi E, Bode BW, et al. Low-dose oteelixumab anti-CD3 monoclonal antibody DEFEND-1 study: results of the randomized phase III study in recent-onset human type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2746–54.
19. Aschner P, Chan J, Owens DR, Picard S, Wang E, Dain M-P, et al. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial. *Lancet*. 2012;379(9833):2262–9.
20. Atzori F, Tabernero J, Cervantes A, Prudkin L, Andreu J, Rodríguez-Braun E, et al. A phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of dalotuzumab (MK-0646), an anti-insulin-like growth factor-1 receptor monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2011;17(19):6304–12.

21. Awad SS, Rodriguez AH, Chuang Y-C, Marjanek Z, Pareigis AJ, Reis G, et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2014;59(1):51–61.
22. Axelsson R, Bach-Gansmo T, Castell-Conesa J, McParland BJ. An open-label, multicenter, phase 2a study to assess the feasibility of imaging metastases in late-stage cancer patients with the alpha v beta 3-selective angiogenesis imaging agent 99mTc-NC100692. *Acta Radiol*. 2010;51(1):40–6.
23. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1207–17.
24. Barnes M, Schnitzler A, Medeiros L, Aguilar M, Lehnert-Batar A, Minnasch P. Efficacy and safety of NT 201 for upper limb spasticity of various etiologies--a randomized parallel-group study. *Acta Neurol Scand*. 2010;122(4):295–302.
25. Barnes N, van Noord JA, Brindicci C, Lindemann L, Varoli G, Perpiña M, et al. Stepping-across controlled asthmatic patients to extrafine beclometasone/formoterol combination. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26(5):555–61.
26. Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(6):573–80.
27. Barst RJ, Agnoletti G, Fraisse A, Baldassarre J, Wessel DL. Vasodilator testing with nitric oxide and/or oxygen in pediatric pulmonary hypertension. *Pediatr Cardiol*. 2010;31(5):598–606.
28. Baselga J, Manikhas A, Cortés J, Llombart A, Roman L, Semiglazov VF, et al. Phase III trial of nonpegylated liposomal doxorubicin in combination with trastuzumab and paclitaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(3):592–8.
29. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379(9816):633–40.
30. Baselga J, Gómez P, Greil R, Braga S, Climent MA, Wardley AM, et al. Randomized phase II study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab with cisplatin versus cisplatin alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(20):2586–92.
31. Baselga J, Segalla JGM, Roché H, Del Giglio A, Pinczowski H, Ciruelos EM, et al. Sorafenib in combination with capecitabine: an oral regimen for patients with HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1484–91.
32. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, Manikhas A, Bellet M, Mayordomo J, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(16):2630–7.

33. Becker T, Foltys D, Bilbao I, D'Amico D, Colledan M, Bernardos A, et al. Patient outcomes in two steroid-free regimens using tacrolimus monotherapy after daclizumab induction and tacrolimus with mycophenolate mofetil in liver transplantation. *Transplantation*. 2008;86(12):1689–94.
34. Belch JJF, Dormandy J, Biasi GM, Biasi BM, Cairols M, Diehm C, et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg*. 2010;52(4):825–33, 833.e1–2.
35. Bellmunt J, Suarez C, Gallardo E, Rodon J, Pons F, Bonfill T, et al. Phase I study of sunitinib in combination with gemcitabine and capecitabine for first-line treatment of metastatic or unresectable renal cell carcinoma. *Oncologist*. 2014;19(9):917–8.
36. Bellmunt J, Trigo JM, Calvo E, Carles J, Pérez-Gracia JL, Rubió J, et al. Activity of a multitargeted chemo-switch regimen (sorafenib, gemcitabine, and metronomic capecitabine) in metastatic renal-cell carcinoma: a phase 2 study (SOGUG-02-06). *Lancet Oncol*. 2010;11(4):350–7.
37. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012;367(9):817–25.
38. Bendell JC, Rodon J, Burris HA, de Jonge M, Verweij J, Birle D, et al. Phase I, dose-escalation study of BKM120, an oral pan-Class I PI3K inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):282–90.
39. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(1):29–37.
40. Berg T, Marcellin P, Zoulim F, Moller B, Trinh H, Chan S, et al. Tenofovir Is Effective Alone or With Emtricitabine in Adefovir-Treated Patients With Chronic-Hepatitis B Virus Infection. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1207–17.e3.
41. Bergh J, Bondarenko IM, Lichinitser MR, Liljegren A, Greil R, Voytko NL, et al. First-line treatment of advanced breast cancer with sunitinib in combination with docetaxel versus docetaxel alone: results of a prospective, randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):921–9.
42. Bertrand OF, Poirier P, Rodés-Cabau J, Rinfret S, Title LM, Dzavik V, et al. Cardiometabolic effects of rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and coronary artery bypass grafts: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):565–73.
43. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, et al. Intravenous Platelet Blockade with Cangrelor during PCI. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2330–41.
44. Biondo S, Golda T, Kreisler E, Espin E, Vallribera F, Oteiza F, et al. Outpatient versus hospitalization management for uncomplicated diverticulitis: a prospective, multicenter randomized clinical trial (DIVER Trial). *Ann Surg*. 2014;259(1):38–44.

45. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2585–92.
46. Blesa González R, Boada Rovira M, Martínez Parra C, Gil-Saladié D, Almagro CA, Gobartt Vázquez AL. Evaluation of the convenience of changing the rivastigmine administration route in patients with Alzheimer disease. *Neurologia*. 2011;26(5):262–71.
47. Boada M, Ortiz P, Anaya F, Hernández I. Amyloid-targeted therapeutics in Alzheimer's disease: Use of human albumin in plasma exchange as a novel approach for abeta mobilization. *Drug News Perspect*. 2009;22(6):325–39.
48. Boccon-Gibod L, Albers P, Morote J, van Poppel H, de la Rosette J, Villers A, et al. Degarelix as an Intermittent Androgen Deprivation Therapy for One or More Treatment Cycles in Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2014;66(4):655–63.
49. Boer R, Clemens M, Renczes G, Kotasek D, Prausova J, Marschner N, et al. Phase I/II randomised study of a novel erythropoiesis-stimulating agent (AMG 114) for the treatment of anaemia with concomitant chemotherapy in patients with non-myeloid malignancies. *Med Oncol*. 2011;28(4):p1210.
50. Boonen S, Reginster J-Y, Kaufman J-M, Lippuner K, Zanchetta J, Langdahl B, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1714–23.
51. Borte M, Quinti I, Soresina A, Fernández-Cruz E, Ritchie B, Schmidt DS, et al. Efficacy and safety of subcutaneous vivaglobin® replacement therapy in previously untreated patients with primary immunodeficiency: a prospective, multicenter study. *J Clin Immunol*. 2011;31(6):952–61.
52. Boussen H, Cristofanilli M, Zaks T, DeSilvio M, Salazar V, Spector N. Phase II study to evaluate the efficacy and safety of neoadjuvant lapatinib plus paclitaxel in patients with inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3248–55.
53. Bousser M-G, Amarenco P, Chamorro A, Fisher M, Ford I, Fox KM, et al. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2011;377(9782):2013–22.
54. Branco JC, Cherin P, Montagne A, Bouroubi A. Longterm therapeutic response to milnacipran treatment for fibromyalgia. A European 1-year extension study following a 3-month study. *J Rheumatol*. 2011;38(7):1403–12.
55. Branco JC, Zachrisson O, Perrot S, Mainguy Y. A European multicenter randomized double-blind placebo-controlled monotherapy clinical trial of milnacipran in treatment of fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2010;37(4):851–9.
56. Brand PLP, Luz García-García M, Morison A, Vermeulen JH, Weber HC. Ciclesonide in wheezy preschool children with a positive asthma predictive index or atopy. *Respir Med*. 2011;105(11):1588–95.

57. Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, Swamy R, Valero V, O'Neill V, et al. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast c. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4286–93.
58. Bueno H, Betriu A, Heras M, Alonso JJ, Cequier A, García EJ, et al. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J*. 2011;32(1):51–60.
59. Buitelaar JK, Trott G-E, Hofecker M, Waechter S, Berwaerts J, Dejonkheere J, et al. Long-term efficacy and safety outcomes with OROS-MPH in adults with ADHD. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15(1):1–13.
60. Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ, Gnarra DJ, Bomgaars LR, Blanchette VS, et al. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;118(1):28–36.
61. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009;113(10):2161–71.
62. Buti M, Lurie Y, Zakharova NG, Blokhina NP, Horban A, Teuber G, et al. Randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin for 48 or 72 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 1 and slow virologic response. *Hepatology*. 2010;52(4):1201–7.
63. Bykerk VP, Ostör AJK, Alvaro-Gracia J, Pavelka K, Ivorra JAR, Graninger W, et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(12):1950–4.
64. Calvo E, Vermorken JB, Hirt S, Rodon J, Cortes J, Senellart H, et al. Phase I dose-escalation study of vinflunine hard capsules administered twice a day for 2 consecutive days every week in patients with advanced/metastatic solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(6):1467–75.
65. Cameron D, Brown J, Dent R, Jackisch C, Mackey J, Pivot X, et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):933–42.
66. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–97.
67. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010;375(9711):283–93.
68. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, Scirica BM, Emanuelsson H, Peters G, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-

- segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 tri. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(19):1844–51.
69. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014;371(3):224–33.
 70. Carosi, Lazzarin, Stellbrink, Moyle, Rugina, Staszewski, et al. Study of once-daily versus twice-daily fosamprenavir plus ritonavir administered with abacavir/lamivudine once daily in antiretroviral-naïve HIV-1-infected adult subjects. *HIV Clin Trials.* 2009;10(6):356–67.
 71. Carrato A, Swieboda-Sadlej A, Staszewska-Skurczynska M, Lim R, Roman L, Shparyk Y, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus either sunitinib or placebo in metastatic colorectal cancer: a randomized, phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(10):1341–7.
 72. Casas M, Rösler M, Sandra Kooij JJ, Ginsberg Y, Ramos-Quiroga JA, Heger S, et al. Efficacy and safety of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a 13-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *World J Biol Psychiatry.* 2013;14(4):268–81.
 73. Castellano D, Capdevila J, Sastre J, Alonso V, Llanos M, García-Carbonero R, et al. Sorafenib and bevacizumab combination targeted therapy in advanced neuroendocrine tumour: a phase II study of Spanish Neuroendocrine Tumour Group (GETNE0801). *Eur J Cancer.* 2013;49(18):3780–7.
 74. Catafau AM, Bullich S, Nucci G, Burgess C, Gray F, Merlo-Pich E. Contribution of SPECT measurements of D2 and 5-HT2A occupancy to the clinical development of the antipsychotic SB-773812. *J Nucl Med.* 2011;52(4):526–34.
 75. Cervantes A, Elez E, Roda D, Ecsedy J, Macarulla T, Venkatakrishnan K, et al. Phase I pharmacokinetic/pharmacodynamic study of MLN8237, an investigational, oral, selective aurora a kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2012;18(17):4764–74.
 76. Chan JCN, Aschner P, Owens DR, Picard S, Vincent M, Dain M-P, et al. Triple combination of insulin glargine, sitagliptin and metformin in type 2 diabetes: the EASIE post-hoc analysis and extension trial. *J Diabetes Complications.* 29(1):134–41.
 77. Chappell AS, Bradley LA, Wiltse C, Detke MJ, D'Souza DN, Spaeth M. A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Int J Gen Med.* 2008;1:91–102.
 78. Chapple CR, Montorsi F, Tammela TLJ, Wirth M, Koldewijn E, Fernández Fernández E. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol.* 2011;59(3):342–52.
 79. Cheng A-L, Kang Y-K, Lin D-Y, Park J-W, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(32):4067–75.

80. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, et al. Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med*. 2012;367(26):2482–94.
81. Cheson BD, Bartlett NL, Vose JM, Lopez-Hernandez A, Seiz AL, Keating AT, et al. A phase II study of the survivin suppressant YM155 in patients with refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*. 2012;118(12):3128–34.
82. Chlibek R, Bayas JM, Collins H, de la Pinta MLR, Ledent E, Mols JF, et al. Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine against herpes zoster in adults ≥ 50 years of age. *J Infect Dis*. 2013;208(12):1953–61.
83. Ciuleanu T, Tsai C-M, Tsao C-J, Milanowski J, Amoroso D, Heo DS, et al. A phase II study of erlotinib in combination with bevacizumab versus chemotherapy plus bevacizumab in the first-line treatment of advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2013;82(2):276–81.
84. Cohen AT, Boyd RA, Mandema JW, Dicarlo L, Pak R. An adaptive-design dose-ranging study of PD 0348292, an oral factor Xa inhibitor, for thromboprophylaxis after total knee replacement surgery. *J Thromb Haemost*. 2013;11(8):1503–10.
85. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):402–15.
86. Cohen SB, Cheng T-T, Chindalore V, Damjanov N, Burgos-Vargas R, Delora P, et al. Evaluation of the efficacy and safety of pamapimod, a p38 MAP kinase inhibitor, in a double-blind, methotrexate-controlled study of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(2):335–44.
87. Cohn AL, Tabernero J, Maurel J, Nowara E, Sastre J, Chuah BYS, et al. A randomized, placebo-controlled phase 2 study of ganitumab or conatumumab in combination with FOLFIRI for second-line treatment of mutant KRAS metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(7):1777–85.
88. Coiffier B, Pro B, Prince HM, Foss F, Sokol L, Greenwood M, et al. Romidepsin for the treatment of relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: pivotal study update demonstrates durable responses. *J Hematol Oncol*. 2014;7:11.
89. Coiffier B, Radford J, Bosly A, Martinelli G, Verhoef G, Barca G, et al. A multicentre, phase II trial of ofatumumab monotherapy in relapsed/progressive diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2013;163(3):334–42.
90. Coleman R, Cameron D, Dodwell D, Bell R, Wilson C, Rathbone E, et al. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):997–1006.
91. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829–39.

92. Comi G, Pulizzi A, Rovaris M, Abramsky O, Arbizu T, Boiko A, et al. Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet*. 2008;371(9630):2085–92.
93. Comi G, Cohen JA, Arnold DL, Wynn D, Filippi M. Phase III dose-comparison study of glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011;69(1):75–82.
94. Comi G, Jeffery D, Kappos L, Montalban X, Boyko A, Rocca MA, et al. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;366(11):1000–9.
95. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):247–56.
96. Connor KM, Aurora SK, Loeys T, Ashina M, Jones C, Giezek H, et al. Long-term tolerability of telcagepant for acute treatment of migraine in a randomized trial. *Headache*. 2011;51(1):73–84.
97. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(4):281–9.
98. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011;377(9769):914–23.
99. Cortes J, Vahdat L, Blum JL, Twelves C, Campone M, Roché H, et al. Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol*. 2010;28(25):3922–8.
100. Cristofanilli M, Johnston SRD, Manikhas A, Gomez HL, Gladkov O, Shao Z, et al. A randomized phase II study of lapatinib + pazopanib versus lapatinib in patients with HER2+ inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(2):471–82.
101. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*. 2011;60(4):742–50.
102. Cunningham D, Wong RPW, D'Haens G, Douillard J-Y, Robertson J, Stone AM, et al. Cediranib with mFOLFOX6 vs bevacizumab with mFOLFOX6 in previously treated metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(3):493–502.
103. Curigliano G, Pivot X, Cortés J, Elias A, Cesari R, Khosravan R, et al. Randomized phase II study of sunitinib versus standard of care for patients with previously treated advanced triple-negative breast cancer. *Breast*. 2013;22(5):650–6.

104. Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Ferro J, Martínez-Vila E, et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012;380(9839):349–57.
105. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2385–95.
106. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll H-J, Tabernero J, Clarke S, Moore MJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(12):1225–33.
107. de Liaño AG, Reig O, Mellado B, Martin C, Rull EU, Maroto JP. Prognostic and predictive value of plasma testosterone levels in patients receiving first-line chemotherapy for metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Br J Cancer*. 2014;110(9):2201–8.
108. De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L, Dumortier J, Boudjema K, Hardwigsen J, et al. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transpl*. 2009;15(10):1262–9.
109. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1222–32.
110. Del Campo JM, Hitt R, Sebastian P, Carracedo C, Lokanatha D, Bourhis J, et al. Effects of lapatinib monotherapy: results of a randomised phase II study in therapy-naive patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer*. 2011;105(5):618–27.
111. Del Peso G, Bajo MA, Fontán MP, Martínez J, Marrón B, Selgas R. Effect of self-administered intraperitoneal bemiparin on peritoneal transport and ultrafiltration capacity in peritoneal dialysis patients with membrane dysfunction. A randomized, multi-centre open clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):2051–8.
112. Dellinger RP, Tomayko JF, Angus DC, Opal S, Cupo MA, McDermott S, et al. Efficacy and safety of a phospholipid emulsion (GR270773) in Gram-negative severe sepsis: results of a phase II multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-finding clinical trial. *Crit Care Med*. 2009;37(11):2929–38.
113. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9627):1839–47.
114. Devonshire V, Arbizu T, Borre B, Lang M, Lugaresi A, Singer B, et al. Patient-rated suitability of a novel electronic device for self-injection of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: an international, single-arm, multicentre, Phase IIIb study. *BMC Neurol* [Internet]. 2010 [cited 2015 Sep 22];10(1):28. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/10/28>

115. Di Cosimo S, Sathyanarayanan S, Bendell JC, Cervantes A, Stein MN, Braña I, et al. Combination of the mTOR inhibitor ridaforolimus and the anti-IGF1R monoclonal antibody dalotuzumab: preclinical characterization and phase I clinical trial. *Clin Cancer Res.* 2015;21(1):49–59.
116. Diaz-Brito V, León A, Knobel H, Peraire J, Domingo P, Clotet B, et al. Post-exposure prophylaxis for HIV infection: a clinical trial comparing lopinavir/ritonavir versus atazanavir each with zidovudine/lamivudine. *Antivir Ther.* 2012;17(2):337–46.
117. Díaz-Rubio E, Gómez-España A, Massutí B, Sastre J, Abad A, Valladares M, et al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *Oncologist.* 2012;17(1):15–25.
118. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2012;366(5):421–32.
119. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(2):155–62.
120. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1886–95.
121. Dorman SE, Johnson JL, Goldberg S, Muzanye G, Padayatchi N, Bozeman L, et al. Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(3):273–80.
122. Dos L, Pujadas S, Estruch M, Mas A, Ferreira-González I, Pijuan A, et al. Eplerenone in systemic right ventricle: double blind randomized clinical trial. The evedes study. *Int J Cardiol.* 2013;168(6):5167–73.
123. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4697–705.
124. du Bois A, Floquet A, Kim J-W, Rau J, del Campo JM, Friedlander M, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(30):3374–82.
125. Dubois B, Zaim M, Touchon J, Vellas B, Robert P, Murphy MF, et al. Effect of six months of treatment with V0191 in patients with suspected prodromal Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2012;29(3):527–35.
126. Duran M, Pérez E, Abanades S, Vidal X, Saura C, Majem M, et al. Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(5):656–63.

127. Duvoux C, Villamil F, Renner EL, Grazi GL, Firpi RJ, Pageaux G, et al. Sustained virological response to antiviral therapy in a randomized trial of cyclosporine versus tacrolimus in liver transplant patients with recurrent hepatitis C infection. *Ann Transplant.* 2015;20:25–35.
128. Elez ME, Taberero J, Geary D, Macarulla T, Kang SP, Kahatt C, et al. First-in-human phase I study of Lurbinectedin (PM01183) in patients with advanced solid tumors. *Clin cancer Res.* 2014;20(8):2205–14.
129. Elgadi MM, Piliro PJ. Boosted tipranavir versus darunavir in treatment-experienced patients: observational data from the randomized POTENT trial. *Drugs R D.* 2011;11(4):295–302.
130. Emre M, Poewe W, De Deyn PP, Barone P, Kulisevsky J, Pourcher E, et al. Long-term safety of rivastigmine in parkinson disease dementia: an open-label, randomized study. *Clin Neuropharmacol.* 2014;37(1):9–16.
131. ERIKSSON BI, DAHL OE, ROSENCHER N, KURTH AA, VAN DIJK CN, FROSTICK SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007;5(11):2178–85.
132. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman M V, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2765–75.
133. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007;370(9591):949–56.
134. Eriksson M, Budinski D, Hounslow N. Long-term efficacy of pitavastatin versus simvastatin. *Adv Ther.* 2011;28(9):799–810.
135. Eriksson M, Budinski D, Hounslow N. Comparative efficacy of pitavastatin and simvastatin in high-risk patients: a randomized controlled trial. *Adv Ther.* 2011;28(9):811–23.
136. Espinel E, Joven J, Gil I, Suñé P, Renedo B, Fort J, et al. Risk of hyperkalemia in patients with moderate chronic kidney disease initiating angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers: a randomized study. *BMC Res Notes [Internet].* 2013 [cited 2015 Sep 22];6(1):306. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/6/306>
137. Färkkilä M, Diener H-C, Géraud G, Láinez M, Schoenen J, Harner N, et al. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT_{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *Lancet Neurol.* 2012;11(5):405–13.
138. Farlow MR, Salloway S, Tariot PN, Yardley J, Moline ML, Wang Q, et al. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind study. *Clin Ther.* 2010;32(7):1234–51.

139. Feagan BG, Sandborn WJ, Lazar A, Thakkar RB, Huang B, Reilly N, et al. Adalimumab therapy is associated with reduced risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):110–8.e3.
140. Felip E, Ranson M, Cedrés S, Dean E, Brewster M, Martínez P, et al. A phase Ib, dose-finding study of erlotinib in combination with a fixed dose of pertuzumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2012;13(6):432–41.
141. Feltes TF, Sondheimer HM, Tulloh RMR, Harris BS, Jensen KM, Losonsky GA, et al. A randomized controlled trial of motavizumab versus palivizumab for the prophylaxis of serious respiratory syncytial virus disease in children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatr Res*. 2011;70(2):186–91.
142. Fenollosa P, de Barutell C, Figueroa J, Míguez A, Nieto C. Toxina botulínica A (Dysport®) asociada a rehabilitación, en pacientes con dolor miofascial cervical o dorsal primario: un estudio piloto multicéntrico aleatorizado. *Rehabilitación*. 2011;45(2):139–47.
143. Fernandez HH, Standaert DG, Hauser RA, Lang AE, Fung VSC, Klostermann F, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results. *Mov Disord*. 2015;30(4):500–9.
144. Ferrannini E, Berk A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, Woerle HJ, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Empagliflozin, Sitagliptin, and Metformin: An active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4015–21.
145. Filozof C, Gautier J-F. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet Med*. 2010;27(3):318–26.
146. Finn RS, Bengala C, Ibrahim N, Roché H, Sparano J, Strauss LC, et al. Dasatinib as a single agent in triple-negative breast cancer: results of an open-label phase 2 study. *Clin Cancer Res*. 2011;17(21):6905–13.
147. Fishbane S, Roger SD, Martin E, Runyan G, O'Neil J, Qiu P, et al. Peginesatide for maintenance treatment of anemia in hemodialysis and nondialysis patients previously treated with darbepoetin alfa. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):538–45.
148. Fizazi K, Fizazi KS, Higano CS, Nelson JB, Gleave M, Miller K, et al. Phase III, randomized, placebo-controlled study of docetaxel in combination with zibotentan in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(14):1740–7.
149. Fleishaker DL, Garcia Meijide JA, Petrov A, Kohen MD, Wang X, Menon S, et al. Maraviroc, a chemokine receptor-5 antagonist, fails to demonstrate efficacy in the treatment of patients with rheumatoid arthritis in a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther [Internet]*. 2012 [cited 2015 Sep 23];14(1):R11. Available from: <http://arthritis-research.com/content/14/1/R11>

150. Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, Wittkowski H, Frosch M, Gerss J, et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303(13):1266–73.
151. Fogel RB, Rosario N, Aristizabal G, Loeys T, Noonan G, Gaile S, et al. Effect of montelukast or salmeterol added to inhaled fluticasone on exercise-induced bronchoconstriction in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(6):511–7.
152. Fotopoulou C, Vergote I, Mainwaring P, Bidzinski M, Vermorken JB, Ghamande SA, et al. Weekly AUC2 carboplatin in acquired platinum-resistant ovarian cancer with or without oral phenoxodiol, a sensitizer of platinum cytotoxicity: the phase III OVATURE multicenter randomized study. *Ann Oncol*. 2014;25(1):160–5.
153. Fowler VG, Allen KB, Moreira ED, Moustafa M, Isgro F, Boucher HW, et al. Effect of an investigational vaccine for preventing *Staphylococcus aureus* infections after cardiothoracic surgery: a randomized trial. *JAMA*. 2013;309(13):1368–78.
154. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9641):807–16.
155. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1087–97.
156. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(5):436–46.
157. Freedman MS, Bar-Or A, Oger J, Traboulsee A, Patry D, Young C, et al. A phase III study evaluating the efficacy and safety of MBP8298 in secondary progressive MS. *Neurology*. 2011;77(16):1551–60.
158. Freedman MS, Wolinsky JS, Wamil B, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide added to interferon- in relapsing multiple sclerosis: A randomized phase II trial. *Neurology*. 2012;78(23):1877–85.
159. Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology*. 2013;58(6):1918–29.
160. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3918–30.
161. Galiè N, Rubin L, Hoepfer M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9630):2093–100.
162. Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, Guerci B, Simó R, Basson BR, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type

- 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9833):2270–8.
163. Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379(9825):1498–507.
164. Garcia-Carbonero R, Rivera F, Maurel J, Ayoub J-PM, Moore MJ, Cervantes A, et al. An Open-Label Phase II Study Evaluating the Safety and Efficacy of Ramucirumab Combined With mFOLFOX-6 as First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist*. 2014;19(4):350–1.
165. Garcia-Dorado D, García-del-Blanco B, Otaegui I, Rodríguez-Palomares J, Pineda V, Gimeno F, et al. Intracoronary injection of adenosine before reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled clinical trial. *Int J Cardiol*. 2014;177(3):935–41.
166. Gathe J, Andrade-Villanueva J, Santiago S, Horban A, Nelson M, Cahn P, et al. Efficacy and safety of nevirapine extended-release once daily versus nevirapine immediate-release twice-daily in treatment-naive HIV-1-infected patients. *Antivir Ther*. 2011;16(5):759–69.
167. Gerstein HC, Ratner RE, Cannon CP, Serruys PW, García-García HM, van Es G-A, et al. Effect of rosiglitazone on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the assessment on the prevention of progression by rosiglitazone on atherosclerosis in diabetes patients with cardiov. *Circulation*. 2010;121(10):1176–87.
168. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330–40.
169. Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P, Sekeres MA, Szer J, Platzbecker U, et al. Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *Cancer*. 2014;120(12):1838–46.
170. Gill R, Herbertson M, Vuylsteke A, Olsen PS, von Heymann C, Mythen M, et al. Safety and efficacy of recombinant activated factor VII: a randomized placebo-controlled trial in the setting of bleeding after cardiac surgery. *Circulation*. 2009;120(1):21–7.
171. Giralt J, Trigo J, Nuyts S, Ozsahin M, Skladowski K, Hatoum G, et al. Panitumumab plus radiotherapy versus chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-2): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):221–32.
172. Göbel H, Heinze A, Reichel G, Hefter H, Benecke R. Efficacy and safety of a single botulinum type A toxin complex treatment (Dysport) for the relief of upper back myofascial pain syndrome: results from a randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. *Pain*. 2006;125(1-2):82–8.

173. Göke B, Hershon K, Kerr D, Calle Pascual A, Schweizer A, Foley J, et al. Efficacy and safety of vildagliptin monotherapy during 2-year treatment of drug-naïve patients with type 2 diabetes: comparison with metformin. *Horm Metab Res.* 2008;40(12):892–5.
174. Gomez-Mancilla B, Brand R, Jurgens TP, Gobel H, Sommer C, Straube A, et al. Randomized, multicenter trial to assess the efficacy, safety and tolerability of a single dose of a novel AMPA receptor antagonist BGG492 for the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia.* 2013;34(2):103–13.
175. González-García J, Cohen D, Johnson M, Sloan L, Fredrick L, Naylor C, et al. Short Communication: Comparable Safety and Efficacy with Once-Daily Versus Twice-Daily Dosing of Lopinavir/Ritonavir Tablets with Emtricitabine + Tenofovir DF in Antiretroviral-Naïve, HIV Type 1-Infected Subjects: 96 Week Final Results of the Randomized T. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2010;26(8):841–5.
176. Gonzalez-Martin A, Gladiëff L, Tholander B, Stroyakovsky D, Gore M, Scambia G, et al. Efficacy and safety results from OCTAVIA, a single-arm phase II study evaluating front-line bevacizumab, carboplatin and weekly paclitaxel for ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2013;49(18):3831–8.
177. Gore ME, Hariharan S, Porta C, Bracarda S, Hawkins R, Bjarnason GA, et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases. *Cancer.* 2011;117(3):501–9.
178. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2011;364(25):2381–91.
179. Goss PE, Smith IE, O'Shaughnessy J, Ejlertsen B, Kaufmann M, Boyle F, et al. Adjuvant lapatinib for women with early-stage HER2-positive breast cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):88–96.
180. Grau T, Bonet A, Miñambres E, Piñeiro L, Irlés JA, Robles A, et al. The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2011;39(6):1263–8.
181. Grau-Carmona T, Bonet-Saris A, García-de-Lorenzo A, Sánchez-Alvarez C, Rodríguez-Pozo A, Acosta-Escribano J, et al. Influence of n-3 polyunsaturated fatty acids enriched lipid emulsions on nosocomial infections and clinical outcomes in critically ill patients: ICU lipids study. *Crit Care Med.* 2015;43(1):31–9.
182. Grill J, Georger B, Gesner L, Perek D, Leblond P, Cañete A, et al. Phase II study of irinotecan in combination with temozolomide (TEMIRI) in children with recurrent or refractory medulloblastoma: a joint ITCC and SIOPE brain tumor study. *Neuro Oncol.* 2013;15(9):1236–43.
183. Grünwald V, Karakiewicz PI, Bavbek SE, Miller K, Machiels J-P, Lee S-H, et al. An international expanded-access programme of everolimus: addressing safety and efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma who progress after initial vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy. *Eur J Cancer.* 2012;48(3):324–32.

184. Harrington K, Berrier A, Robinson M, Remenar E, Housset M, de Mendoza FH, et al. Randomised Phase II study of oral lapatinib combined with chemoradiotherapy in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: rationale for future randomised trials in human papilloma virus-negative disease. *Eur J Cancer*. 2013;49(7):1609–18.
185. Hauser CJ, Boffard K, Dutton R, Bernard GR, Croce MA, Holcomb JB, et al. Results of the CONTROL trial: efficacy and safety of recombinant activated Factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage. *J Trauma*. 2010;69(3):489–500.
186. Heigener DF, Pereira JR, Felip E, Mazal J, Manzyuk L, Tan EH, et al. Weekly and every 2 weeks cetuximab maintenance therapy after platinum-based chemotherapy plus cetuximab as first-line treatment for non-small cell lung cancer: randomized non-comparative phase IIIb NEXT trial. *Target Oncol*. 2015;10(2):255–65.
187. Heinemann V, Ebert MP, Laubender RP, Bevan P, Mala C, Boeck S. Phase II randomised proof-of-concept study of the urokinase inhibitor upamostat (WX-671) in combination with gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with non-resectable, locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(4):766–70.
188. Herschorn S, Heesakkers J, Castro-Diaz D, Wang JT, Brodsky M, Guan Z. Effects of tolterodine extended release on patient perception of bladder condition and overactive bladder symptoms*. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(12):3513–21.
189. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(23):3822–9.
190. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2008;372(9656):2115–23.
191. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010;10(5):1228–37.
192. Inbal A, Oldenburg J, Carcao M, Rosholm A, Tehranchi R, Nugent D. Recombinant factor XIII: a safe and novel treatment for congenital factor XIII deficiency. *Blood*. 2012;119(22):5111–7.
193. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(20):2212–21.
194. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405–16.
195. Jänne PA, Cohen RB, Laird AD, Macé S, Engelman JA, Ruiz-Soto R, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of the PI3K/mTOR inhibitor SAR245409 (XL765) in

- combination with erlotinib in patients with advanced solid tumors. *J Thorac Oncol*. 2014;9(3):316–23.
196. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;59(3):345–54.
 197. Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, Borte M, Cristea V, Peter HH, et al. Efficacy and safety of Hizentra® in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin Immunol*. 2011;141(1):90–102.
 198. Jolles S, Borte M, Nelson RP, Rojavin M, Bexon M, Lawo J-P, et al. Long-term efficacy, safety, and tolerability of Hizentra® for treatment of primary immunodeficiency disease. *Clin Immunol*. 2014;150(2):161–9.
 199. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(01):88–96.
 200. Jones PW, Rennard SI, Agusti A, Chanez P, Magnussen H, Fabbri L, et al. Efficacy and safety of once-daily acclidinium in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Sep 1];12:55. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3098801&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 201. Jordan J, Engeli S, Boye SW, Le Breton S, Keefe DL. Direct Renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. *Hypertension*. 2007;49(5):1047–55.
 202. Juergens H, Daw NC, Georger B, Ferrari S, Villarroel M, Aerts I, et al. Preliminary efficacy of the anti-insulin-like growth factor type 1 receptor antibody figitumumab in patients with refractory Ewing sarcoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(34):4534–40.
 203. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(9):841–51.
 204. Kaufman B, Trudeau M, Awada A, Blackwell K, Bachelot T, Salazar V, et al. Lapatinib monotherapy in patients with HER2-overexpressing relapsed or refractory inflammatory breast cancer: final results and survival of the expanded HER2+ cohort in EGF103009, a phase II study. *Lancet Oncol*. 2009;10(6):581–8.
 205. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):594–601.

206. Kaye SB, Poole CJ, Danska-Bidzinska A, Gianni L, Del Conte G, Gorbunova V, et al. A randomized phase II study evaluating the combination of carboplatin-based chemotherapy with pertuzumab versus carboplatin-based therapy alone in patients with relapsed, platinum-sensitive ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(1):145–52.
207. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, Ang JE, Gourley C, Karlan BY, et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(4):372–9.
208. Kaye SB, Fehrenbacher L, Holloway R, Amit A, Karlan B, Slomovitz B, et al. A phase II, randomized, placebo-controlled study of vismodegib as maintenance therapy in patients with ovarian cancer in second or third complete remission. *Clin Cancer Res*. 2012;18(23):6509–18.
209. Khadilkar V, Radjuk KA, Bolshova E, Khadgawat R, El Kholy M, Desai M, et al. 24-month use of once-weekly GH, LB03002, in prepubertal children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):126–32.
210. Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, Bennouna J, Létourneau R, Okusaka T, et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011;12(3):256–62.
211. King TE, Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, et al. BUILD-3: A Randomized, Controlled Trial of Bosentan in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):92–9.
212. Kleeberg UR, Davies A, Jarosz J, Mercadante S, Poulain P, O'Brien T, et al. Pan-European, open-label dose titration study of fentanyl buccal tablet in patients with breakthrough cancer pain. *Eur J Pain*. 2015;19(4):528–37.
213. Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *J Cyst Fibros*. 2011;10(1):54–61.
214. Korn S, Kerwin E, Atis S, Amos C, Owen R, Lassen C. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med*. 2011;105(5):719–26.
215. Kress HG, Koch ED, Kosturski H, Steup A, Karcher K, Lange B, et al. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Pain Physician*. 2014;17(4):329–43.
216. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, Hawkins PN, Tran TA, Bader-Meunier B, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2095–102.

217. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2010;363(20):1889–99.
218. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet.* 2010;376(9742):705–16.
219. Láng I, Bell R, Feng FY, Lopez RI, Jassem J, Semiglazov V, et al. Trastuzumab Retreatment after Relapse on Adjuvant Trastuzumab Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Final Results of the Retreatment after Herceptin Adjuvant Trial. *Clin Oncol.* 2014;26(2):81–9.
220. Langford RM, Mares J, Novotna A, Vachova M, Novakova I, Notcutt W, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2013;260(4):984–97.
221. Lassen MR, Fisher W, Mouret P, Agnelli G, George D, Kakkar A, et al. Semuloparin for prevention of venous thromboembolism after major orthopedic surgery: results from three randomized clinical trials, SAVE-HIP1, SAVE-HIP2 and SAVE-KNEE. *J Thromb Haemost.* 2012;10(5):822–32.
222. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2776–86.
223. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2487–98.
224. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2010;375(9717):807–15.
225. Lazzarin A, Reynes J, Molina J-M, Valluri S, Mukwaya G, Heera J, et al. The maraviroc expanded access program - safety and efficacy data from an open-label study. *HIV Clin Trials.* 2015;16(1):10–21.
226. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1382–92.
227. Lee JS, Hirsh V, Park K, Qin S, Blajman CR, Perng R-P, et al. Vandetanib Versus placebo in patients with advanced non-small-cell lung cancer after prior therapy with an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor: a randomized, double-blind phase III trial (ZEPHYR). *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1114–21.
228. LeWitt PA, Boroojerdi B, Surmann E, Poewe W. Rotigotine transdermal system for long-term treatment of patients with advanced Parkinson's disease: results of two

- open-label extension studies, CLEOPATRA-PD and PREFER. *J Neural Transm.* 2013;120(7):1069–81.
229. Liaw Y-F, Sheen I-S, Lee C-M, Akarca US, Papatheodoridis G V, Suet-Hing Wong F, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology.* 2011;53(1):62–72.
230. Lin NU, Diéras V, Paul D, Lossignol D, Christodoulou C, Stemmler H-J, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2009 Feb;15(4):1452–9.
231. Lin NU, Eierman W, Greil R, Campone M, Kaufman B, Steplewski K, et al. Randomized phase II study of lapatinib plus capecitabine or lapatinib plus topotecan for patients with HER2-positive breast cancer brain metastases. *J Neurooncol.* 2011;105(3):613–20.
232. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378–90.
233. Lodise TP, Anzueto AR, Weber DJ, Shorr AF, Yang M, Smith A, et al. Assessment of time to clinical response, a proxy for discharge readiness, among hospitalized patients with community-acquired pneumonia who received either ceftaroline fosamil or ceftriaxone in two phase III FOCUS trials. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(2):1119–26.
234. Loran OB, Ströberg P, Lee SW, Park NC, Kim S-W, Tseng L-J, et al. Sildenafil citrate 100 mg starting dose in men with erectile dysfunction in an international, double-blind, placebo-controlled study: effect on the sexual experience and reducing feelings of anxiety about the next intercourse attempt. *J Sex Med.* 2009;6(10):2826–35.
235. Lotti T, Chimenti S, Katsambas A, Ortonne J-P, Dubertret L, Licu D, et al. Efficacy and Safety of Efalizumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Resistant to Previous Anti-Psoriatic Treatment: Results of a Multicentre, Open-label, Phase IIIb/IV Trial. *Arch Drug Inf.* 2010;3(1):9–18.
236. Louis E, Löfberg R, Reinisch W, Camez A, Yang M, Pollack PF, et al. Adalimumab improves patient-reported outcomes and reduces indirect costs in patients with moderate to severe Crohn's disease: results from the CARE trial. *J Crohns Colitis.* 2013;7(1):34–43.
237. Ludvigsson J, Krisky D, Casas R, Battelino T, Castaño L, Greening J, et al. GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2012;366(5):433–42.
238. Macarulla T, Cervantes A, Elez E, Rodríguez-Braun E, Baselga J, Roselló S, et al. Phase I study of the selective Aurora A kinase inhibitor MLN8054 in patients with advanced solid tumors: safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Mol Cancer Ther.* 2010;9(10):2844–52.
239. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol.* 2011;10(7):618–25.

240. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. *Stroke*. 2012;43(6):1463–9.
241. Maertens JA, Madero L, Reilly AF, Lehrnbecher T, Groll AH, Jafri HS, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(5):415–20.
242. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina J-M, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358(6):568–79.
243. Mallolas J, Podzamczer D, Milinkovic A, Domingo P, Clotet B, Ribera E, et al. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51(1):29–36.
244. Manns MP, Gane E, Rodriguez-Torres M, Stoehr A, Yeh C-T, Marcellin P, et al. Vaniprevir with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C: a randomized phase II study. *Hepatology*. 2012;56(3):884–93.
245. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Adefovir Dipivoxil for Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2442–55.
246. Marcellin P, Wursthorn K, Wedemeyer H, Chuang W-L, Lau G, Avila C, et al. Telbivudine plus pegylated interferon alfa-2a in a randomized study in chronic hepatitis B is associated with an unexpected high rate of peripheral neuropathy. *J Hepatol*. 2015;62(1):41–7.
247. Marhuenda C, Barceló C, Fuentes I, Guillén G, Cano I, López M, et al. Urokinase versus VATS for treatment of empyema: a randomized multicenter clinical trial. *Pediatrics* [Internet]. 2014 Nov [cited 2015 Sep 25];134(5):e1301–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349313>
248. Markman B, Taberero J, Krop I, Shapiro GI, Siu L, Chen LC, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of the oral phosphatidylinositol-3-kinase and mTOR inhibitor BGT226 in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol*. 2012;23(9):2399–408.
249. Martínez E, Arranz JA, Podzamczer D, Loncá M, Sanz J, Barragán P, et al. A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to once-daily fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virological suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51(3):290–7.
250. Martínez E, Larrousse M, Llibre JM, Gutiérrez F, Saumoy M, Antela A, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS*. 2010;24(11):1697–707.
251. Mason M, Maldonado Pijoan X, Steidle C, Guerif S, Wiegel T, van der Meulen E, et al. Neoadjuvant androgen deprivation therapy for prostate volume reduction, lower

- urinary tract symptom relief and quality of life improvement in men with intermediate- to high-risk prostate cancer: a randomised non-inferiority trial of degarelix versus goser. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25(3):190–6.
252. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2399–405.
253. Mateos M-V, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel A-I, de Paz R, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):934–41.
254. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(9):780–9.
255. Mayer EL, Baurain J-F, Sparano J, Strauss L, Campone M, Fumoleau P, et al. A phase 2 trial of dasatinib in patients with advanced HER2-positive and/or hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(21):6897–904.
256. Mayer J, Arthur C, Delaunay J, Mazur G, Thomas XG, Wierzbowska A, et al. Multivariate and subgroup analyses of a randomized, multinational, phase 3 trial of decitabine vs treatment choice of supportive care or cytarabine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia and poor- or intermediate-risk cytogenetics. *BMC Cancer* [Internet]. 2014 [cited 2015 Sep 21];14:69. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/14/69>
257. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2127–37.
258. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2227–36.
259. McMurray JJ V, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2008;1(1):17–24.
260. Medori R, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Kooij JJS, Niemelä A, Trott G-E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;63(10):981–9.
261. Mehta SR, Tanguay J-F, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1233–43.

262. Mercier J-C, Hummler H, Durrmeyer X, Sanchez-Luna M, Carnielli V, Field D, et al. Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9738):346–54.
263. Meulenbeld HJ, de Bono JS, Tagawa ST, Whang YE, Li X, Heath KH, et al. Tolerability, safety and pharmacokinetics of ridaforolimus in combination with bicalutamide in patients with asymptomatic, metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;72(4):909–16.
264. Michaelson MD, Oudard S, Ou Y-C, Sengeløv L, Saad F, Houede N, et al. Randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib plus prednisone versus prednisone alone in progressive, metastatic, castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(2):76–82.
265. Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortés J, Pivot X, Tomczak P, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3239–47.
266. Miller DH, Weber T, Grove R, Wardell C, Horrigan J, Graff O, et al. Fingertegrast for relapsing remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(2):131–9.
267. Miller K, Moul JW, Gleave M, Fizazi K, Nelson JB, Morris T, et al. Phase III, randomized, placebo-controlled study of once-daily oral zibotentan (ZD4054) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013;16(2):187–92.
268. Miró JM, Manzardo C, Pich J, Domingo P, Ferrer E, Arribas JR, et al. Immune reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naive HIV type 1-infected patients using a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based or a boosted protease inhibitor-based antiretroviral regimen: three-year results (The Advanz T. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010;26(7):747–57.
269. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615–25.
270. Mitchell P, Bressler N, Tolley K, Gallagher M, Petrillo J, Ferreira A, et al. Patient-reported visual function outcomes improve after ranibizumab treatment in patients with vision impairment due to diabetic macular edema: randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(10):1339–47.
271. Modi S, Saura C, Henderson C, Lin NU, Mahtani R, Goddard J, et al. A multicenter trial evaluating retaspimycin HCL (IPI-504) plus trastuzumab in patients with advanced or metastatic HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139(1):107–13.
272. Mohler ER, Ballantyne CM, Davidson MH, Hanefeld M, Ruilope LM, Johnson JL, et al. The effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and cardiovascular biomarkers in patients with stable coronary heart disease or coronary heart disease risk equivalent: the results of a multicenter, randomized, double-bl. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(17):1632–41.

273. Molina CA, Barreto AD, Tsivgoulis G, Sierzenski P, Malkoff MD, Rubiera M, et al. Transcranial ultrasound in clinical sonothrombolysis (TUCSON) trial. *Ann Neurol*. 2009;66(1):28–38.
274. Molina J-M, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9787):238–46.
275. Molina J-M, LaMarca A, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Clumeck N, Liu Y-P, et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(1):27–35.
276. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665):723–31.
277. Montoya A, Hervas A, Cardo E, Artigas J, Mardomingo MJ, Alda JA, et al. Evaluation of atomoxetine for first-line treatment of newly diagnosed, treatment-naïve children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(11):2745–54.
278. Moran T, Felip E, Keedy V, Borghaei H, Shepherd FA, Insa A, et al. Activity of dalotuzumab, a selective anti-IGF1R antibody, in combination with erlotinib in unselected patients with Non-small-cell lung cancer: a phase I/II randomized trial. *Exp Hematol Oncol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Sep 25];3(1):26. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4237770&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
279. Morrow DA. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA*. 2007;297(16):1775–83.
280. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1404–13.
281. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372(9637):449–56.
282. Moy B, Neven P, Lebrun F, Bellet M, Xu B, Sarosiek T, et al. Bosutinib in combination with the aromatase inhibitor exemestane: a phase II trial in postmenopausal women with previously treated locally advanced or metastatic hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer. *Oncologist*. 2014;19(4):346–7.
283. Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, Bijl M, Jayne D, Furie RA, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2368–79.

284. Narayan RK, Maas AIR, Marshall LF, Servadei F, Skolnick BE, Tillinger MN. Recombinant factor VIIA in traumatic intracerebral hemorrhage: results of a dose-escalation clinical trial. *Neurosurgery*. 2008;62(4):776–86.
285. Nelson DR, Benhamou Y, Chuang W-L, Lawitz EJ, Rodriguez-Torres M, Flisiak R, et al. Albinterferon Alfa-2b was not inferior to pegylated interferon- α in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1267–76.
286. Neutel JM, Mancina G, Black HR, Dahlöf B, Defeo H, Ley L, et al. Single-pill combination of telmisartan/amlodipine in patients with severe hypertension: results from the TEAMSTA severe HTN study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(4):206–15.
287. Newman MF, Ferguson TB, White JA, Ambrosio G, Koglin J, Nussmeier NA, et al. Effect of Adenosine-Regulating Agent Acaidesine on Morbidity and Mortality Associated With Coronary Artery Bypass Grafting. *JAMA*. 2012;308(2):157–64.
288. Ng K, Taberero J, Hwang J, Bajetta E, Sharma S, Del Prete SA, et al. Phase II study of everolimus in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma previously treated with bevacizumab-, fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-based regimens. *Clin Cancer Res*. 2013;19(14):3987–95.
289. Nicholls SJ, Bakris GL, Kastelein JJP, Menon V, Williams B, Ambrecht J, et al. Effect of aliskiren on progression of coronary disease in patients with prehypertension: the AQUARIUS randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(11):1135–44.
290. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2078–87.
291. Nicolini FE, Turkina A, Shen Z-X, Gallagher N, Jootar S, Powell BL, et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT): an open-label, multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Cancer*. 2012;118(1):118–26.
292. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1580–4.
293. Niskanen L, Leiter LA, Franek E, Weng J, Damci T, Muñoz-Torres M, et al. Comparison of a soluble co-formulation of insulin degludec/insulin aspart vs biphasic insulin aspart 30 in type 2 diabetes: a randomised trial. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(2):287–94.
294. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Rodés-Cabau J, Cannon CP, Deanfield JE, et al. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(13):1547–60.

295. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9779):1760–9.
296. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011;18(9):1122–31.
297. O'Connor P, Goodman A, Kappos L, Lublin F, Polman C, Rudick RA, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology*. 2014;83(1):78–86.
298. Ohlstein EH, von Keitz A, Michel MC. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the β 3-adrenoceptor agonist solabegron for overactive bladder. *Eur Urol*. 2012;62(5):834–40.
299. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol*. 2011;29(30):3968–76.
300. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1268–78.
301. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011;32(22):2781–9.
302. O'Leary DH, Reuwer AQ, Nissen SE, Després J-P, Deanfield JE, Brown MW, et al. Effect of rimonabant on carotid intima-media thickness (CIMT) progression in patients with abdominal obesity and metabolic syndrome: the AUDITOR Trial. *Heart*. 2011;97(14):1143–50.
303. Olsson T, Boster A, Fernández Ó, Freedman MS, Pozzilli C, Bach D, et al. Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(11):1198–208.
304. Oudiz RJ, Brundage BH, Galiè N, Ghofrani HA, Simonneau G, Botros FT, et al. Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a double-blind 52-week uncontrolled extension study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(8):768–74.
305. Pan C, Yang W, Barona JP, Wang Y, Niggli M, Mohideen P, et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabet Med*. 2008;25(4):435–41.
306. Papadopoulos KP, Tabernero J, Markman B, Patnaik A, Tolcher AW, Baselga J, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of SAR245409 (XL765), a novel, orally administered PI3K/mTOR inhibitor in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2014;20(9):2445–56.

307. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213–23.
308. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883–91.
309. Paz-Ares LG, Gomez-Roca C, Delord J-P, Cervantes A, Markman B, Corral J, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic dose-escalation study of RG7160 (GA201), the first glycoengineered monoclonal antibody against the epidermal growth factor receptor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3783–90.
310. Pedersen S, Potter P, Dachev S, Bosheva M, Kaczmarek J, Springer E, et al. Efficacy and safety of three ciclesonide doses vs placebo in children with asthma: The rainbow study. *Respir Med.* 2010;104(11):1618–28.
311. Perrillo R, Buti M, Durand F, Charlton M, Gadano A, Cantisani G, et al. Entecavir and hepatitis B immune globulin in patients undergoing liver transplantation for chronic hepatitis B. *Liver Transpl.* 2013;19(8):887–95.
312. Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther.* 2006;28(10):1569–81.
313. Pianko S, Zeuzem S, Chuang W-L, Foster GR, Sarin SK, Flisiak R, et al. Randomized trial of albinterferon alfa-2b every 4 weeks for chronic hepatitis C virus genotype 2/3. *J Viral Hepat.* 2012;19(9):623–34.
314. Pivot X, Manikhas A, Żurawski B, Chmielowska E, Karaszewska B, Allerton R, et al. CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(14):1564–73.
315. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364(13):1195–206.
316. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain.* 2012;13(5):438–49.
317. Powell J, Martinowitz U, Windyga J, Di Minno G, Hellmann A, Pabinger I, et al. Efficacy and safety of prophylaxis with once-weekly BAY 79-4980 compared with thrice-weekly rFVIII-FS in haemophilia A patients. A randomised, active-controlled, double-blind study. *Thromb Haemost.* 2012;108(5):913–22.
318. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani H-A, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(9):809–18.

319. Quirce S, Barcina C, Plaza V, Calvo E, Muñoz M, Ampudia R, et al. A comparison of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best practice in asthma management in Spain. *J Asthma*. 2011;48(8):839–47.
320. Radford J, Davies A, Cartron G, Morschhauser F, Salles G, Marcus R, et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (BO21000). *Blood*. 2013;122(7):1137–43.
321. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, Perchenet L, Behr J. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1622–32.
322. Ramo-Tello C, Grau-López L, Tintoré M, Rovira A, Ramió i Torrenta L, Brieva L, et al. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. *Mult Scler*. 2014;20(6):717–25.
323. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut J-F, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2055–64.
324. Rao S, Starling N, Cunningham D, Sumpter K, Gilligan D, Ruhstaller T, et al. Matuzumab plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) compared with epirubicin, cisplatin and capecitabine alone as first-line treatment in patients with advanced oesophago-gastric cancer: a randomised, multicentre open-label phase II study. *Ann Oncol*. 2010;21(11):2213–9.
325. Rascol O, Barone P, Behari M, Emre M, Giladi N, Olanow CW, et al. Pramipexole in Parkinson disease fluctuations: a double-blind randomized trial with placebo and entacapone. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35(1):15–20.
326. Raskin JB, Kamm MA, Jamal MM, Márquez J, Melzer E, Schoen RE, et al. Mesalamine did not prevent recurrent diverticulitis in phase 3 controlled trials. *Gastroenterology*. 2014;147(4):793–802.
327. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364(6):501–13.
328. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAL). *Ann Oncol*. 2010;21(9):1804–9.
329. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1079–87.
330. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9807):1931–9.
331. Rischin D, Peters LJ, O’Sullivan B, Giralt J, Fisher R, Yuen K, et al. Tirapazamine, cisplatin, and radiation versus cisplatin and radiation for advanced squamous cell

- carcinoma of the head and neck (TROG 02.02, HeadSTART): a phase III trial of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2010;28(18):2989–95.
332. Rivera F, Massutí B, Salcedo M, Sastre J, Martínez Galán J, Valladares-Ayerbes M, et al. Phase II trial of miniDOX (reduced dose docetaxel-oxaliplatin-capecitabine) in “suboptimal” patients with advanced gastric cancer (AGC). TTD 08-02. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;75(2):319–24.
333. Robak T, Windyga J, Trelinski J, von Depka Prondzinski M, Giagounidis A, Doyen C, et al. Rozrolimupab, a mixture of 25 recombinant human monoclonal RhD antibodies, in the treatment of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012;120(18):3670–6.
334. Rodon J, Carducci MA, Sepulveda-Sánchez JM, Azaro A, Calvo E, Seoane J, et al. First-in-human dose study of the novel transforming growth factor- β receptor I kinase inhibitor LY2157299 monohydrate in patients with advanced cancer and glioma. *Clin Cancer Res*. 2015;21(3):553–60.
335. Rodon J, Tawbi HA, Thomas AL, Stoller RG, Turtschi CP, Baselga J, et al. A phase I, multicenter, open-label, first-in-human, dose-escalation study of the oral smoothed inhibitor Sonidegib (LDE225) in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2014;20(7):1900–9.
336. Rodríguez-Torres M, Yoshida EM, Marcellin P, Srinivasan S, Purohit VS, Wang C, et al. A phase 2 study of filibuvir in combination with pegylated IFN alfa and ribavirin for chronic HCV. *Ann Hepatol*. 2014;13(4):364–75.
337. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239–46.
338. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012;120(8):1589–96.
339. Rougier P, Riess H, Manges R, Karasek P, Humblet Y, Barone C, et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group phase III study evaluating aflibercept in patients receiving first-line treatment with gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *Eur J Cancer*. 2013;49(12):2633–42.
340. Roy AC, Park SR, Cunningham D, Kang YK, Chao Y, Chen LT, et al. A randomized phase II study of PEP02 (MM-398), irinotecan or docetaxel as a second-line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1567–73.
341. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, Cortina EL, Sieper J, Kron M, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2009;36(4):801–8.
342. Rümke HC, Bayas J-M, de Juanes J-R, Caso C, Richardus JH, Campins M, et al. Safety and reactogenicity profile of an adjuvanted H5N1 pandemic candidate vaccine in adults within a phase III safety trial. *Vaccine*. 2008;26(19):2378–88.

343. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52(10):2046–55.
344. Sabbatini P, Harter P, Scambia G, Sehouli J, Meier W, Wimberger P, et al. Abagovomab as maintenance therapy in patients with epithelial ovarian cancer: a phase III trial of the AGO OVAR, COGI, GINECO, and GEICO--the MIMOSA study. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1554–61.
345. Saliba F, De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, et al. Renal function at two years in liver transplant patients receiving everolimus: results of a randomized, multicenter study. *Am J Transplant*. 2013;13(7):1734–45.
346. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9759):42–51.
347. Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1519–28.
348. Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, Iñarrairaegui M, Garralda E, Barrera P, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2013;59(1):81–8.
349. Sañko-Resmer J, Boillot O, Wolf P, Thorburn D. Renal function, efficacy and safety postconversion from twice- to once-daily tacrolimus in stable liver recipients: an open-label multicenter study. *Transpl Int*. 2012;25(3):283–93.
350. Sastre J, Gravalos C, Rivera F, Massuti B, Valladares-Ayerbes M, Marcuello E, et al. First-Line Cetuximab Plus Capecitabine in Elderly Patients with Advanced Colorectal Cancer: Clinical Outcome and Subgroup Analysis According to KRAS Status from a Spanish TTD Group Study. *Oncologist*. 2012;17(3):339–45.
351. Scagliotti G V, Felip E, Besse B, von Pawel J, Mellempgaard A, Reck M, et al. An open-label, multicenter, randomized, phase II study of pazopanib in combination with pemetrexed in first-line treatment of patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2013;8(12):1529–37.
352. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3543–51.
353. Schaefer RM, Bover J, Dellanna F, Sanz D, Asensio C, Sánchez González MC, et al. Efficacy of cinacalcet administered with the first meal after dialysis: the SENSOR Study. *Clin Nephrol*. 2008;70(2):126–34.
354. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik J-F, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014;121(1):193–201.

355. Schöffski P, Adkins D, Blay J-Y, Gil T, Elias AD, Rutkowski P, et al. An open-label, phase 2 study evaluating the efficacy and safety of the anti-IGF-1R antibody cixutumumab in patients with previously treated advanced or metastatic soft-tissue sarcoma or Ewing family of tumours. *Eur J Cancer*. 2013;49(15):3219–28.
356. Schreiner A, Lahaye M, Peuskens J, Naber D, Dilbaz N, Millet B, et al. Paliperidone extended-release in patients with non-acute schizophrenia previously unsuccessfully treated with other oral antipsychotics. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(5):593–603.
357. Sehn LH, Assouline SE, Stewart DA, Mangel J, Gascoyne RD, Fine G, et al. A phase 1 study of obinutuzumab induction followed by 2 years of maintenance in patients with relapsed CD20-positive B-cell malignancies. *Blood*. 2012;119(22):5118–25.
358. Sehouli J, Pietzner K, Wimberger P, Vergote I, Rosenberg P, Schneeweiss A, et al. Catumaxomab with and without prednisolone premedication for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: results of the randomised phase IIIb CASIMAS study. *Med Oncol [Internet]*. 2014 Aug [cited 2015 Sep 25];31(8):76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24965536>
359. Selmaj K, Li DKB, Hartung H-P, Hemmer B, Kappos L, Freedman MS, et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):756–67.
360. Sergott RC, Bennett JL, Rieckmann P, Montalban X, Mikol D, Freudensprung U, et al. ATON: results from a Phase II randomized trial of the B-cell-targeting agent atacicept in patients with optic neuritis. *J Neurol Sci*. 2015;351(1-2):174–8.
361. Seymour JF, Pfreundschuh M, Trneny M, Sehn LH, Catalano J, Csinady E, et al. R-CHOP with or without bevacizumab in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: final MAIN study outcomes. *Haematologica*. 2014;99(8):1343–9.
362. Shapiro GI, Rodon J, Bedell C, Kwak EL, Baselga J, Braña I, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of SAR245408 (XL147), an oral pan-class I PI3K inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2014;20(1):233–45.
363. Shorr AF, Wu C, Kothari S. Outcomes with micafungin in patients with candidaemia or invasive candidiasis due to *Candida glabrata* and *Candida krusei*. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(2):375–80.
364. Shuaib A, Lees KR, Lyden P, Grotta J, Davalos A, Davis SM, et al. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2007;357(6):562–71.
365. Simón-Talero M, García-Martínez R, Torrens M, Augustin S, Gómez S, Pereira G, et al. Effects of intravenous albumin in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy: A randomized double-blind study. *J Hepatol*. 2013;59(6):1184–92.
366. Singla NK, Chelly JE, Lionberger DR, Gimbel J, Sanin L, Sporn J, et al. Pregabalin for the treatment of postoperative pain: results from three controlled trials using different surgical models. *J Pain Res*. 2015;8:9–20.

367. Sinkiewicz W, Glazer RD, Kavoliuniene A, Miglinas M, Prak H, Wernsing M, et al. Efficacy and tolerability of amlodipine/valsartan combination therapy in hypertensive patients not adequately controlled on valsartan monotherapy. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(2):315–24.
368. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9810):39–46.
369. Solomon SD, Shin SH, Shah A, Skali H, Desai A, Kober L, et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodelling following myocardial infarction with systolic dysfunction. *Eur Heart J.* 2011;32(10):1227–34.
370. Somlo G, Atzori F, Strauss LC, Geese WJ, Specht JM, Gradishar WJ, et al. Dasatinib plus capecitabine for advanced breast cancer: safety and efficacy in phase I study CA180004. *Clin Cancer Res.* 2013;19(7):1884–93.
371. Soria J-C, Baselga J, Hanna N, Laurie SA, Bahleda R, Felip E, et al. Phase I-IIa study of BMS-690514, an EGFR, HER-2 and -4 and VEGFR-1 to -3 oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced or metastatic solid tumours. *Eur J Cancer.* 2013;49(8):1815–24.
372. Soria J-C, Márk Z, Zatloukal P, Szima B, Albert I, Juhász E, et al. Randomized phase II study of dulanermin in combination with paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(33):4442–51.
373. Spaeth M, Alegre C, Perrot S, Wang Y, Guinta DR, Alvarez-Horine S, et al. Long-term tolerability and maintenance of therapeutic response to sodium oxybate in an open-label extension study in patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther [Internet].* 2013 Jan [cited 2015 Sep 25];15(6):R185. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3978755&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
374. Spano J-P, Chodkiewicz C, Maurel J, Wong R, Wasan H, Barone C, et al. Efficacy of gemcitabine plus axitinib compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: an open-label randomised phase II study. *Lancet.* 2008;371(9630):2101–8.
375. Spragg RG, Taut FJH, Lewis JF, Schenk P, Ruppert C, Dean N, et al. Recombinant surfactant protein C-based surfactant for patients with severe direct lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(8):1055–61.
376. Spreafico A, Delord J-P, De Mattos-Arruda L, Berge Y, Rodon J, Cottura E, et al. A first-in-human phase I, dose-escalation, multicentre study of HSP990 administered orally in adult patients with advanced solid malignancies. *Br J Cancer.* 2015;112(4):650–9.
377. Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, Kampik A, Girach A, Pakola S, et al. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med.* 2012;367(7):606–15.
378. Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Elit L, Stockler M, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer:

- quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(3):236–43.
379. Starling N, Vázquez-Mazón F, Cunningham D, Chau I, Taberero J, Ramos FJ, et al. A phase I study of sunitinib in combination with FOLFIRI in patients with untreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2012;23(1):119–27.
 380. Steg PG, Lopez-de-Sà E, Schiele F, Hamon M, Meinertz T, Goicolea J, et al. Safety of intravenous ivabradine in acute ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention: a randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot study. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care.* 2013;2(3):270–9.
 381. Sternberg CN, Skoneczna IA, Castellano D, Theodore C, Blais N, Voog E, et al. Larotaxel with Cisplatin in the first-line treatment of locally advanced/metastatic urothelial tract or bladder cancer: a randomized, active-controlled, phase III trial (CILAB). *Oncology.* 2013;85(4):208–15.
 382. Stevens A, Clayton P, Tatò L, Yoo HW, Rodriguez-Arnao MD, Skorodok J, et al. Pharmacogenomics of insulin-like growth factor-I generation during GH treatment in children with GH deficiency or Turner syndrome. *Pharmacogenomics J.* 2014;14(1):54–62.
 383. Stockley R, De Soyza A, Gunawardena K, Perrett J, Forsman-Semb K, Entwistle N, et al. Phase II study of a neutrophil elastase inhibitor (AZD9668) in patients with bronchiectasis. *Respir Med.* 2013;107(4):524–33.
 384. Stone RM, Mazzola E, Neuberg D, Allen SL, Pigneux A, Stuart RK, et al. Phase III open-label randomized study of cytarabine in combination with amonafide L-malate or daunorubicin as induction therapy for patients with secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2015;33(11):1252–7.
 385. Stover JF, Belli A, Boret H, Bulters D, Sahuquillo J, Schmutzhard E, et al. Nitric oxide synthase inhibition with the antipterin VAS203 improves outcome in moderate and severe traumatic brain injury: a placebo-controlled randomized Phase IIa trial (NOSTRA). *J Neurotrauma.* 2014;31(19):1599–606.
 386. Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, Erridge SC, Perry J, Hong Y-K, et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1100–8.
 387. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(8):724–34.
 388. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376(9744):875–85.
 389. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1210–9.

390. Swinnen SG, Dain M-P, Aronson R, Davies M, Gerstein HC, Pfeiffer AF, et al. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1176–8.
391. Taberero J, Chawla SP, Kindler H, Reckamp K, Chiorean EG, Azad NS, et al. Anticancer activity of the type I insulin-like growth factor receptor antagonist, ganitumab, in combination with the death receptor 5 agonist, conatumumab. *Target Oncol*. 2015;10(1):65–76.
392. Taberero J, Elez ME, Herranz M, Rico I, Prudkin L, Andreu J, et al. A pharmacodynamic/pharmacokinetic study of ficlatuzumab in patients with advanced solid tumors and liver metastases. *Clin Cancer Res*. 2014;20(10):2793–804.
393. Taberero J, Garcia-Carbonero R, Cassidy J, Sobrero A, Van Cutsem E, Köhne C-H, et al. Sorafenib in combination with oxaliplatin, leucovorin, and fluorouracil (modified FOLFOX6) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the RESPECT trial. *Clin Cancer Res*. 2013;19(9):2541–50.
394. Taieb J, Taberero J, Mini E, Subtil F, Folprecht G, Van Laethem J-L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):862–73.
395. Tan E-H, Ramlau R, Pluzanska A, Kuo H-P, Reck M, Milanowski J, et al. A multicentre phase II gene expression profiling study of putative relationships between tumour biomarkers and clinical response with erlotinib in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2010;21(2):217–22.
396. Tannock IF, Fizazi K, Ivanov S, Karlsson CT, Fléchon A, Skoneczna I, et al. Aflibercept versus placebo in combination with docetaxel and prednisone for treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer (VENICE): a phase 3, double-blind randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(8):760–8.
397. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest*. 2012;142(6):1383–90.
398. Tariot P, Salloway S, Yardley J, Mackell J, Moline M. Long-term safety and tolerability of donepezil 23 mg in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *BMC Res Notes* [Internet]. 2012 [cited 2015 Aug 5];5:283. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/5/283>
399. Tew WP, Colombo N, Ray-Coquard I, Del Campo JM, Oza A, Pereira D, et al. Intravenous aflibercept in patients with platinum-resistant, advanced ovarian cancer: results of a randomized, double-blind, phase 2, parallel-arm study. *Cancer*. 2014;120(3):335–43.
400. Thaçi D, Ortonne J-P, Chimenti S, Ghislain P-D, Arenberger P, Kragballe K, et al. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical

- treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *Br J Dermatol*. 2010;163(2):402–11.
401. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H, et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(7):674–84.
 402. Tölle T, Freynhagen R, Versavel M, Trostmann U, Young JP. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *Eur J Pain*. 2008;12(2):203–13.
 403. Tolosa E, Hernández B, Linazasoro G, López-Lozano JJ, Mir P, Marey J, et al. Efficacy of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in patients with early Parkinson's disease experiencing mild wearing-off: a randomised, double-blind trial. *J Neural Transm*. 2014;121(4):357–66.
 404. Topol EJ, Bousser M-G, Fox KAA, Creager MA, Despres J-P, Easton JD, et al. Rimonabant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9740):517–23.
 405. Torp-Pedersen C, Raev DH, Dickinson G, Butterfield NN, Mangal B, Beatch GN. A randomized, placebo-controlled study of vernakalant (oral) for the prevention of atrial fibrillation recurrence after cardioversion. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(5):637–43.
 406. Torra S, Ilzarbe L, Malagelada JR, Negre M, Mestre-Fusco A, Aguadé-Bruix S, et al. Meal size can be decreased in obese subjects through pharmacological acceleration of gastric emptying (The OBERYTH trial). *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(6):829–37.
 407. Tudor-Williams G, Cahn P, Chokephaibulkit K, Fourie J, Karatzios C, Dincq S, et al. Etravirine in treatment-experienced, HIV-1-infected children and adolescents: 48-week safety, efficacy and resistance analysis of the phase II PIANO study. *HIV Med*. 2014;15(9):513–24.
 408. Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*. 2010;376(9737):235–44.
 409. Urfer R, Moebius HJ, Skoloudik D, Santamarina E, Sato W, Mita S, et al. Phase II trial of the Sigma-1 receptor agonist cutamesine (SA4503) for recovery enhancement after acute ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45(11):3304–10.
 410. Vallejo C, Batlle M, Vázquez L, Solano C, Sampol A, Duarte R, et al. Phase IV open-label study of the efficacy and safety of deferasirox after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2014;99(10):1632–7.
 411. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T, et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3499–506.

412. Van Cutsem E, Boni C, Tabernero J, Massuti B, Middleton G, Dane F, et al. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. *Ann Oncol*. 2015;26(1):149–56.
413. Van Gorp E, Bustamante J, Franco A, Rostaing L, Becker T, Rondeau E, et al. Comparable Renal Function at 6 Months with Tacrolimus Combined with Fixed-Dose Sirolimus or MMF: Results of a Randomized Multicenter Trial in Renal Transplantation. *J Transplant [Internet]*. [cited 2015 Sep 23];2010:1–10. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jtrans/2010/731426/>
414. Van Kerrebroeck P, Haab F, Angulo JC, Vik V, Katona F, Garcia-Hernandez A, et al. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN). *Eur Urol*. 2013;64(3):398–407.
415. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol*. 2007;46(3):474–81.
416. Vergote IB, Chekurov R, Amant F, Harter P, Casado A, Emerich J, et al. Randomized, phase II, placebo-controlled, double-blind study with and without enzastaurin in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment followed by maintenance treatment in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3127–32.
417. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783–91.
418. Vesikari T, Hardt R, Rümke H, Icardi G, Montero J, Thomas S, et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated shingles (herpes zoster) vaccine (Zostavax®) in individuals aged ≥ 70 years: A randomized study of a single dose vs. two different two-dose schedules. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;9(4):858–64.
419. Viale G, Slaets L, Bogaerts J, Rutgers E, van't Veer L, Piccart-Gebhart MJ, et al. High concordance of protein (by IHC), gene (by FISH; HER2 only), and microarray readout (by TargetPrint) of ER, PgR, and HER2: results from the EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial. *Ann Oncol*. 2014;25(4):816–23.
420. Vierling JM, Davis M, Flamm S, Gordon SC, Lawitz E, Yoshida EM, et al. Boceprevir for chronic HCV genotype 1 infection in patients with prior treatment failure to peginterferon/ribavirin, including prior null response. *J Hepatol*. 2014;60(4):748–56.
421. Villegas A, Arrizabalaga B, Fernández-Lago C, Castro M, Mayans JR, González-Porrás JR, et al. Darbepoetin alfa for anemia in patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes and positive predictive factors of response. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(5):951–60.
422. Wallace DJ, Kalunian K, Petri MA, Strand V, Houssiau FA, Pike M, et al. Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe active systemic lupus erythematosus: results from EMBLEM, a phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2013;73(1):183–90.

423. Wallace DJ, Gordon C, Strand V, Hobbs K, Petri M, Kalunian K, et al. Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe flaring systemic lupus erythematosus: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre studies (ALLEVIATE) and follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(7):1313–22.
424. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, Thomas L, Hellkamp A, Nepal S, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*. 2013;127(22):2166–76.
425. Wang Y, Thongsawat S, Gane EJ, Liaw Y-F, Jia J, Hou J, et al. Efficacy and safety of continuous 4-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat [Internet]*. 2013 Apr [cited 2015 Sep 23];20(4):e37–46. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3618368&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
426. Winston DJ, Saliba F, Blumberg E, Abouljoud M, Garcia-Diaz JB, Goss JA, et al. Efficacy and Safety of Maribavir Dosed at 100 mg Orally Twice Daily for the Prevention of Cytomegalovirus Disease in Liver Transplant Recipients: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Controlled Trial. *Am J Transplant*. 2012;12(11):3021–30.
427. Wolpin BM, O'Reilly EM, Ko YJ, Blaszekowski LS, Rarick M, Rocha-Lima CM, et al. Global, multicenter, randomized, phase II trial of gemcitabine and gemcitabine plus AGS-1C4D4 in patients with previously untreated, metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(7):1792–801.
428. Wong F, Watson H, Gerbes A, Vilstrup H, Badalamenti S, Bernardi M, et al. Sataavaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity. *Gut*. 2012;61(1):108–16.
429. Wynn D, Kaufman M, Montalban X, Vollmer T, Simon J, Elkins J, et al. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):381–90.
430. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols LK, Rougier P, Ruzsniowski P, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):69–76.
431. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364(6):514–23.
432. Yap TA, Cortes-Funes H, Shaw H, Rodriguez R, Olmos D, Lal R, et al. First-in-man phase I trial of two schedules of the novel synthetic tetrahydroisoquinoline alkaloid PM00104 (Zalypsis) in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer*. 2012;106(8):1379–85.
433. Yuan J, Guo S, Hall D, Cammett AM, Jayadev S, Distel M, et al. Toxicogenomics of nevirapine-associated cutaneous and hepatic adverse events among populations of African, Asian, and European descent. *AIDS*. 2011;25(10):1271–80.

434. Zaccara G, Almas M, Pitman V, Knapp L, Posner H. Efficacy and safety of pregabalin versus levetiracetam as adjunctive therapy in patients with partial seizures: A randomized, double-blind, noninferiority trial. *Epilepsia*. 2014;55(7):1048–57.
435. Zambetti M, Mansutti M, Gomez P, Lluch A, Dittrich C, Zamagni C, et al. Pathological complete response rates following different neoadjuvant chemotherapy regimens for operable breast cancer according to ER status, in two parallel, randomized phase II trials with an adaptive study design (ECTO II). *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132(3):843–51.
436. Zannad F, McMurray JJ V, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11–21.
437. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2417–28.
438. Zeuzem S, Sulkowski MS, Lawitz EJ, Rustgi VK, Rodriguez-Torres M, Bacon BR, et al. Albinterferon Alfa-2b was not inferior to pegylated interferon- α in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1257–66.
439. Zouboulis CC, Fischer TC, Wohlrab J, Barnard J, Alió AB. Study of the efficacy, tolerability, and safety of 2 fixed-dose combination gels in the management of acne vulgaris. *Cutis*. 2009;84(4):223–9.
440. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Relan A, Visscher S, et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):821–7.e14.
441. TORAFIC Investigators Group. Effects of prolonged-release torasemide versus furosemide on myocardial fibrosis in hypertensive patients with chronic heart failure: a randomized, blinded-end point, active-controlled study. *Clin Ther*. 2011;33(9):1204–13.e3.