




Ensayos clínicos en América Latina: implicancias para la sustentabilidad y seguridad de los mercados farmacéuticos y el bienestar de los sujetos

Clinical trials in Latin America: implications for the sustainability and safety of pharmaceutical markets and the wellbeing of research subjects

Núria Homedes¹, Antonio Ugalde²

¹Doctora en Salud Pública. Profesora Asociada, Houston Health Science Center, School of Public Health, University of Texas at Houston. Profesora invitada, Georgetown University, EE.UU. ✉ 

²Doctor en Derecho, Doctor en Sociología. Profesor emérito, Department of Sociology, University of Texas at Austin, EE.UU. ✉ 

RESUMEN Este estudio buscó verificar si los medicamentos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. fueron registrados, comercializados y vendidos a precios accesibles en los países latinoamericanos en los que fueron testeados, además de constatar su contribución a la calidad del mercado farmacéutico. Se consultó la lista de nuevas entidades moleculares (NEM) aprobadas por la FDA en 2011 y 2012 para identificar los países en los cuales se realizaron ensayos pivotaes. Se analizó la accesibilidad económica como proporción de ingresos y se recolectó información sobre seguridad y eficacia en boletines independientes de medicamentos. En los dos años analizados, se testearon 33 medicamentos en 12 países latinoamericanos. Solo el 60% de los registros esperados se habían completado para septiembre de 2014. A excepción de uno, todos los productos para los cuales se obtuvo información de precio (n=18) costaron más que un sueldo mínimo mensual en todos los países. Solo cinco medicamentos fueron clasificados como “posiblemente mejores que otros tratamientos disponibles”. Solo una de las NEM satisface las prioridades de la atención médica de los países de bajos y medianos ingresos.

PALABRAS CLAVES Ensayo Clínico; Industria Farmacéutica; Precio de Medicamento; Comercialización de Medicamentos; América Latina.

ABSTRACT This study sought to verify whether drugs approved by the US Food and Drug Administration (FDA) were registered, commercialized and sold at affordable prices in the Latin American countries where they had been tested, as well as to ascertain their contribution to the quality of the pharmaceutical market. The list of New Molecular Entities (NMEs) approved by the FDA in 2011 and 2012 was consulted to determine the countries where pivotal trials were conducted. Affordability was assessed as a proportion of income and information on safety and efficacy was gathered from independent drug bulletins. In the study years, 33 medications were tested in 12 Latin American countries. Only 60% of the expected registrations had been completed by September 2014. With one exception, all products for which pricing information was obtained (n=18) cost more than one monthly minimum wage in all countries. Only five drugs were classified as “could be better than available treatments.” Just one of the NMEs responds to the health care priorities in low and middle income countries.

KEY WORDS Clinical Trial; Drug Industry; Drug Price; Pharmaceutical Trade; Latin America.

INTRODUCCIÓN

El precio exorbitante de muchos tratamientos novedosos lleva a preguntarse si los países de bajos y medianos ingresos podrán acceder a ellos⁽¹⁾. El asunto se vuelve aún más perturbador si consideramos que un número creciente de ensayos pivotaes^[a] se realizan en países en los cuales los pacientes se reclutan y se retienen más fácilmente^(2,3), lo que agiliza la finalización de los ensayos clínicos. Los ensayos más breves permiten a la industria farmacéutica acelerar la aprobación de la comercialización de las nuevas entidades moleculares (NEM) y maximizar los beneficios que acumulan durante su periodo de exclusividad en el mercado⁽⁴⁾. La incapacidad de reclutar suficientes participantes en países de altos ingresos⁽⁵⁾ y las pocas trabas regulatorias en países de bajos y medianos ingresos refuerzan esta tendencia.

Se han examinado muy poco las consecuencias que la ejecución de ensayos clínicos tiene para la disponibilidad y el uso seguro y apropiado de medicamentos, y para los presupuestos de salud privados y públicos de los países anfitriones. Las declaraciones éticas internacionales requieren que las NEM aprobadas estén disponibles para las poblaciones en las que fueron probadas⁽⁶⁾. Las agencias reguladoras latinoamericanas basan sus decisiones de comercialización en las acciones realizadas por sus pares en “países de alta vigilancia” (EE.UU., Japón, Australia, países seleccionados de Europa, y la Agencia Europea de Medicamentos).

Adicionalmente, pacientes y grupos de pacientes en América Latina han utilizado el sistema judicial para ejercer su derecho constitucional a la salud, incluyendo el acceso a productos farmacéuticos nuevos y costosos. Vargas-Pélaez *et al.*⁽⁷⁾ realizaron un estudio de revisión sobre artículos científicos que abordan la judicialización para el acceso a medicamentos y servicios de salud. Identificaron 65 artículos, de los cuales el 80% involucraba a un país latinoamericano (el 68% a Brasil, el 9% a Colombia y el 3% a Argentina). Los autores latinoamericanos citados en su estudio

mencionan que, en algunos casos, las cortes tomaron decisiones sin considerar la evidencia sobre la eficacia y seguridad del medicamento o la idoneidad del tratamiento para un paciente en particular, posiblemente poniendo al demandante en riesgo de padecer efectos adversos y de utilizar de forma inapropiada el medicamento. Aún más, algunos autores aseguran que la industria farmacéutica se interesó por promocionar el acceso a los medicamentos a través de la justicia porque de ese modo podrían lograr la inclusión en los formularios públicos de los medicamentos más caros que solo tienen utilidad para un número reducido de pacientes, lo que aumenta innecesariamente el gasto de medicamentos de los servicios públicos de salud.

En otras palabras, las condiciones jurídicas, éticas y regulatorias actuales han facilitado que algunas NEM estén disponibles en los países donde fueron probadas, por lo que son estos países los que tienen que cubrir sus costos, más allá del perfil de seguridad que presenten y de que ofrezcan o no alguna ventaja sobre los tratamientos más económicos ya existentes. Aunque la magnitud del impacto financiero es diferente en cada país, y en parte depende de los precios de venta de las NEM en cada lugar, la cobertura pública de estas NEM nuevas y costosas tensionará los presupuestos públicos de medicamentos.

Las consecuencias de realizar los ensayos clínicos en países de menores ingresos y tercerizar así la investigación han quedado por fuera del radar de los investigadores, posiblemente porque se presupone que las agencias reguladoras de “países de alta vigilancia sanitaria” solo permiten la comercialización de productos que son seguros y eficaces y, en términos ideales, lo que está disponible para los residentes de países de altos ingresos debería estar disponible también para los residentes de países menos prósperos, especialmente si estos últimos contribuyeron al desarrollo de los medicamentos.

Con base en la información de precios y valores de las NEM aprobadas por la US Food and Drug Administration (FDA) en 2011 y 2012 y que fueron testeadas en América Latina, este artículo analiza algunas de las

consecuencias sanitarias, financieras y éticas de la tercerización de ensayos clínicos a países de la región^{b)}.

El artículo explora las siguientes preguntas: 1) ¿Las NEM aprobadas por la FDA en 2011 y 2012 están disponibles en los países en los que se realizaron los ensayos pivotaes? 2) Si las NEM están registradas ¿están disponibles a precios accesibles? 3) ¿Estas NEM añaden valor terapéutico a los tratamientos existentes, según se informa en los boletines independientes de medicamentos? Se discuten, además, las implicancias de la realización de ensayos clínicos para los mercados farmacéuticos nacionales y para los latinoamericanos que participan en los ensayos clínicos teniendo en cuenta el contexto regulatorio y ético, y la judicialización del acceso a los medicamentos.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio transversal. Se obtuvo el listado de las NEM aprobadas por la FDA en 2011 y 2012 a través de sus publicaciones^(11,12). Si bien gadobutrol (Gadovist[®]) fue aprobado

durante el periodo de estudio, fue excluido de este trabajo por tratarse de un líquido de contraste utilizado en radiología y no de un tratamiento farmacológico. Las revisiones médicas de la FDA, incluidas en el historial de aprobación de estas NEM, mencionan los países en los cuales fueron realizados los ensayos. En el caso de que esta información no estuviera disponible en las revisiones médicas, se obtuvo de los patrocinadores de los ensayos. Los historiales de aprobación de los medicamentos se encuentran disponibles en el portal Drugs@FDA⁽¹³⁾.

Situación regulatoria y de comercialización de las nuevas entidades moleculares

Para conocer la situación regulatoria de las NEM de cada país, buscamos en los registros farmacéuticos, cuya información varía según cada país. Brasil, Chile y Colombia mantienen un registro de medicamentos aprobados; Argentina tiene un registro de productos comercializados; México publica un listado de los productos aprobados por periodo y Perú cataloga productos disponibles en farmacias.

Tabla 1. Bases de datos consultadas para obtener el estado de registro de los medicamentos probados y el precio de los productos farmacéuticos, según país e institución.

País	Institución	Bases de datos
Argentina	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)	Vademecum Nacional de Medicamentos ⁽¹⁴⁾ Listado Oficial de Medicamentos Comercializados ⁽¹⁵⁾
Brasil	Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)	Listas de Preços de Medicamentos ⁽¹⁶⁾ Medicamentos Analisados ⁽¹⁷⁾
Colombia	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)	Consulta Datos de Productos ⁽¹⁸⁾ Listado de entidades químicas con información no divulgada protegida según el Decreto 2085 de 2002, INVIMA ⁽¹⁹⁾
	Ministerio de Salud y Protección Social (MINSALUD)	Precios de medicamentos – Circular 2, 2012 ⁽²⁰⁾
Chile	Instituto de Salud Pública	Sistema de Consulta de Productos Registrados ⁽²¹⁾ Precios de remedios ⁽²²⁾
México	Ministerio de Economía	Precios registrados de medicamentos con patente vigente ⁽²³⁾ Precios de remedios ⁽²⁴⁾
Perú	Ministerio de Salud	Catálogo de productos farmacéuticos ⁽²⁵⁾ Módulo de consulta de precios ⁽²⁶⁾

Fuente: Elaboración propia a partir de datos de Argentina^(14,15); Brasil^(16,17); Colombia^(18,19,20); Chile^(21,22); México^(23,24) y Perú^(25,26).

En la Tabla 1 se muestra una lista de las páginas web consultadas. Para los países sin registros o con listados incompletos (Costa Rica, Ecuador, Panamá, Perú, Uruguay), nos comunicamos con las agencias reguladoras. Todos los intentos de comunicación con las entidades reguladoras de República Dominicana y Venezuela fracasaron. A partir de la información de las páginas web de las compañías farmacéuticas, contactamos a sus sedes centrales en EE.UU. para recolectar información sobre el estado de comercialización de sus productos en los países seleccionados.

El precio de las nuevas entidades moleculares

En América Latina, alrededor del 78% de los medicamentos se pagan en forma particular en farmacias⁽²⁷⁾. Ya que los productos de interés

no fueron incluidos en la base de datos de precios de medicamentos de la World Health Organization y Health Action International (WHO-HAI), obtuvimos el precio de la dosis unitaria de cada producto de los observatorios de cada país, que informan el precio máximo al consumidor (Brasil, México) o los precios de consumo observados (Argentina, Chile, Colombia, Ecuador, Perú) (Tabla 1).

Los precios al consumidor en Costa Rica –país en el que no hay un observatorio de precios– y de los productos argentinos no monitoreados por el observatorio fueron provistos por expertos en farmacología quienes los obtuvieron a través de distribuidores locales. Se calcularon las cantidades necesarias para completar un ciclo o un año de tratamiento utilizando las etiquetas aprobadas por la FDA. Se recolectó la información de precio entre el 25 de agosto y el 20 de septiembre de 2014.

Tabla 2. Salario mínimo mensual, ingreso mensual per cápita, ingreso mensual familiar disponible neto ajustado y patrimonio familiar mensual (en dólares estadounidenses), según país.

País	Salario mínimo mensual ¹	Ingreso mensual per cápita ²	Ingreso mensual familiar disponible neto ajustado ³	Patrimonio financiero familiar mensual ⁴
Argentina	523	1.230	---	---
Brasil	329	929	859	573
Chile	387	1.311	1.147	1.512
Colombia	306	652	---	---
Ecuador	340	477	---	---
México	111	859	1.071	871
Perú	259	550	---	---

Fuente: Homedes y Ugalde⁽⁶⁾.

--- Dato no disponible a la fecha de realización del estudio.

¹El salario mínimo mensual de cada país se obtuvo de declaraciones públicas en los medios. Para Argentina, el salario mínimo mensual corresponde a septiembre de 2014; para Brasil y Chile, julio de 2014; para Colombia, Ecuador y México, enero de 2014; para Perú, junio de 2012. Se convirtieron las monedas locales a dólares según el valor de cambio oficial el 1 de septiembre de 2014.

²El ingreso mensual per cápita proviene de la base de datos del Banco Mundial⁽²⁸⁾, ajustado por los autores al valor de la mediana para el 2013.

³El ingreso mensual familiar disponible neto ajustado corresponde al año 2011, y fue tomado en el año 2014 del *índice para una vida mejor* de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos⁽²⁹⁾. Se define como “la cantidad de dinero que una familia percibe o gana cada año después del pago de impuestos. Representa el dinero del que dispone una familia para gastar en bienes o servicios”⁽³⁰⁾.

⁴El patrimonio financiero familiar mensual corresponde al año 2011, y fue tomado en el año 2014 del *índice para una vida mejor* de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos⁽²⁹⁾. Se define como “el monto total de los valores financieros que posee una familia, o la suma de todos sus activos financieros menos sus pasivos. El patrimonio financiero toma en cuenta los ahorros, el oro, dinero en efectivo y depósitos, acciones, valores y créditos”⁽³⁰⁾.

Medición de accesibilidad económica

Se midió la riqueza a través de: 1) el salario mínimo mensual en 2014, según declaraciones públicas en los medios; 2) el ingreso mensual per cápita, según la base de datos de Producto Bruto Interno (PBI) per cápita del Banco Mundial⁽²⁸⁾; 3) el ingreso mensual familiar disponible neto ajustado⁽²⁹⁾ y 4) el patrimonio financiero familiar mensual según la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OECD)⁽³⁰⁾, disponible solo para 2011 en los casos de Brasil, Chile y México (Tabla 2).

Estas medidas presentan varias limitaciones, debido a las múltiples aristas que presentan las dificultades para medir ingresos y patrimonio individuales y familiares utilizando datos agregados:

1. La distribución de ingresos es muy desigual en la mayoría de los países. Como se puede visualizar en la Tabla 3, el índice de Gini pone en evidencia una gran acumulación de riqueza y muestra que para casi la totalidad de los países, salvo Argentina y Venezuela, el 10% más rico recibe más del 35% del PBI.
2. Las actividades no-monetarizadas, que son altamente prevalentes en América Latina, solo se pueden estimar. Los giros enviados a través de canales informales en algunos países como México y Ecuador son significativos, pero no se pueden conocer con precisión.
3. Los ingresos generados a través de actividades ilegales como el contrabando, las drogas o la prostitución no se toman en cuenta cuando se estima el PBI de un país.

Tabla 3. Índice de Gini y distribución de ingreso familiar entre los deciles más altos y más bajos, según país.

País	Porcentaje del PBI percibido según decil de la población ¹		Índice de Gini	
	Decil más bajo	Decil más alto	CIA ²	BM ³
Argentina	1,5	32,3	45,8	43,6
Brasil	0,8	42,9	51,9	52,7
Chile	1,8	42,8	52,1	50,8
Colombia	0,9	44,4	55,9	53,5
Costa Rica	1,2	39,5	50,3	48,6
República Dominicana	1,8	36,4	47,2	45,7
Ecuador	1,4	38,3	48,5	46,6
México	2,0	37,5	48,3	48,1
Panamá	1,1	40,1	51,9	51,9
Perú	1,4	36,1	48,1	45,3
Uruguay	1,9	34,4	45,3	41,3
Venezuela	1,7	30,2	39,0	35,6

Fuente: Homedes y Ugalde⁽⁸⁾.

¹Los datos corresponden a los siguientes años: Argentina, 2010; Brasil, 2008; Chile, 2009; Colombia, 2010; Costa Rica, 2009; República Dominicana, 2010; Ecuador, 2010; México, 2010; Panamá, 2010; Perú, 2010; Uruguay, 2010; Venezuela, 2006. Según se aclara en la base: "los datos provienen de encuestas a hogares, con los resultados ajustados por tamaño familiar. Los países usan estándares y procedimientos diferentes para recolectar y ajustar la información. Las encuestas sobre ingresos generalmente muestran una distribución más desigual que encuestas sobre consumo. La calidad de las encuestas va mejorando con el tiempo, pero es necesario tener precaución en las comparaciones entre países"⁽³¹⁾.

²Los datos de la Central Intelligence Agency (CIA)⁽³¹⁾ corresponden a los siguientes años: Argentina, 2009; Brasil, 2012; Chile, 2009; Colombia, 2010; Costa Rica, 2008; República Dominicana, 2010; Ecuador, 2013; México, 2008; Panamá, 2010; Perú, 2010; Uruguay, 2010; Venezuela, 2011.

³Información del Banco Mundial (BM) disponible para el año 2012 para todos los países, salvo Argentina y Chile que corresponde a 2011. Los datos del Banco Mundial "se basan en datos primarios obtenidos de encuestas de hogares de los organismos de estadística del gobierno y los departamentos de país del Banco Mundial"⁽³²⁾. Para más información y especificación, ver la metodología utilizada por el Banco Mundial⁽³³⁾.

4. Un número importante de jefes y jefas de hogar no cobra mensualmente y tiene dificultades para calcular su ingreso anual. Frecuentemente los trabajadores agrícolas y los que trabajan en el sector informal no perciben el salario mínimo.
5. Las bases de datos de organizaciones internacionales convierten las monedas locales en dólares en un momento dado, el cual no corresponde con el momento de compra del medicamento, y el tipo de cambio puede variar de forma significativa a lo largo del año. Algunas monedas son relativamente estables, como es el caso de México, o de Ecuador, cuya moneda oficial es el dólar estadounidense; pero otras, por ejemplo el real brasileño, fluctuó en casi un 9% con respecto al dólar, y el peso argentino también ha sufrido depreciaciones severas. Otro problema se relaciona con el valor de la moneda. El valor oficial y el valor real no son siempre equivalentes y, en algunos casos, la diferencia puede ser grande. Durante los años de nuestro análisis, el valor real del peso argentino (en el mercado negro) estaba por encima del oficial en aproximadamente un 40%.

Por otro lado, podemos señalar problemas relacionados con la definición de los hogares y las estimaciones del número de personas e ingresos. Como bien saben los antropólogos, el concepto de hogar/familia no está tan definido como muchos suelen pensar. Estudios sobre barrios marginales, donde vive un gran número de latinoamericanos, muestran conformaciones familiares variadas. Podemos hablar de familias de sangre, familias por compadrazgo, y hogares de dos o más personas o familias sin relación conviviendo bajo el mismo techo, que comparten algunos gastos y en las que cuesta especificar el aporte de cada una. Hemos observado que, cuando se realiza una encuesta de hogares, los encuestados tienen dificultades para contestar las preguntas sobre el número de personas que viven en el hogar. Hay migrantes que van y vienen y pueden tener dos lugares de residencia sin definir cuál es la primaria. La doble nacionalidad es común, con cantidades significativas en varios

países (Argentina, Bolivia, Ecuador y México), por lo que los migrantes pueden no estar incluidos en los censos nacionales. Es difícil para los encuestadores de los censos resolver esta compleja realidad, por ello las cifras oficiales sobre el número de personas por hogar podrían no ser correctas. Estas incertezas influyen en la calidad de los datos disponibles sobre ingreso familiar, proporcionados por organismos nacionales e internacionales. Por su parte, las familias por compadrazgo, son muy comunes en América Latina. Los padrinos y las madrinan pueden no vivir en el hogar pero, de ser necesario, aportan fondos adicionales, lo que podría impactar en los ingresos.

Niëns y Brouwer analizan los desafíos de recolectar información sobre medicamentos e ingresos y de determinar los umbrales de accesibilidad económica⁽³⁴⁾. Niëns *et al.* sostienen que un umbral del 25% de los gastos totales para la compra de medicamentos los clasificaría como inaccesibles en países como India e Indonesia⁽³⁵⁾. O'Donnell *et al.* consideran que los gastos en salud que superan el 10% de los ingresos familiares anuales resultan exorbitantes⁽³⁶⁾.

En este estudio, la accesibilidad económica de cada ciclo de tratamiento de un medicamento se establece en relación con el ingreso per cápita o el patrimonio/ingreso familiar mensual, que es equivalente al 8,3% del ingreso anual. El hecho de que el precio calculado resulte desmedido o accesible depende de la situación socioeconómica particular a nivel individual o del hogar. Dadas las grandes desigualdades de la región (Tabla 3), el uso del promedio de ingreso sobreestimaría el poder de compra de las personas de los deciles más bajos.

Evaluación del valor terapéutico de las nuevas entidades moleculares

Se consultaron las bases de datos de dos reconocidos boletines independientes de medicamentos –*Revue Prescrire* de la organización francesa Prescrire, y *Worst Pills, Best Pills* del Health Research Group de la organización estadounidense Public Citizen– para

determinar el valor terapéutico agregado de las NEM con respecto a los tratamientos existentes. Estos informes incorporan información sobre seguridad y Prescrire frecuentemente incluye información de otros boletines. En total, tenemos información de 15 boletines farmacológicos independientes de 11 países. Se utilizó información de Fojo *et al.*⁽³⁷⁾ para evaluar el valor terapéutico de los nuevos tratamientos de cáncer.

RESULTADOS

Registro y disponibilidad

Los 33 productos incluidos en este estudio se muestran en el Tabla 4. Fue difícil obtener información sobre la comercialización de cada producto de las compañías farmacéuticas. Las sedes centrales de algunas empresas respondieron rápidamente (Vertex, Exelixis, GSK, BMS, Sanofi, AstraZeneca), mientras que otras nos derivaron a sus subsidiarias en América Latina o a las empresas responsables de la comercialización de sus productos por fuera de EE.UU. En varias ocasiones tuvimos que contactar a estas entidades repetidas veces. La precisión de la información provista dependía de la familiaridad del interlocutor con las prácticas y las bases de datos de la empresa. Dos compañías proveyeron información contradictoria, y una nos derivaba con idas y venidas entre la empresa innovadora y la titular de la licencia. Con pocas excepciones (Pfizer Brasil, Colombia y México; Janssen Argentina; Novartis Argentina y Colombia; Takeda-Brasil, y Boehringer-México), las oficinas latinoamericanas se mostraron menos dispuestas a compartir información que los representantes de las sedes centrales en EE.UU. El vicepresidente de una de las empresas escribió: "En respuesta a su pregunta, tenemos la política de restringir la divulgación de información/estrategias de negocio propias en caso de que no exista una relación comercial formal protegida por un acuerdo de confidencialidad" (traducción propia de la comunicación del 5 de septiembre de 2014).

Algunas de las imprecisiones de la industria se pudieron solucionar utilizando información sobre el estado de registro y el precio de los medicamentos. Por ejemplo, se llegó a la conclusión de que bosutinib no estaba comercializado en Argentina y Perú ya que no estaba incluido en la lista de productos comercializados (Argentina) o en el catálogo de productos disponibles en farmacias (Perú), y la información del precio no estaba disponible en ninguno de los dos países. De modo similar, la información del precio indicó que probablemente pertuzumab estuviera disponible en México, rivaroxaban en Colombia y México y ticagrelor en Argentina. En diez casos, fue imposible confirmar el estado de comercialización de las NEM: pasireotide en Brasil; rilpivirine en Argentina, Chile y México; pertuzumab en Perú; teriflunomide en Chile y México; tofacitinib en Costa Rica y Perú; y vandetanib en México.

La combinación de información sobre comercialización y disponibilidad indicó que diez de los 33 productos (30%) no se registraron ni se comercializaron en ninguno de los países en los cuales se habían testeado (aclidium bromide, axitinib, bedaquiline, bosutinib, carbozantinib, elvitegravir-cobicistat-entricitabine-tenofovir disoproxil fumarate, lucinactant, peramppanel, tbofilgastrim, ziv-aflibercept); ocho (25%) se registraron y se comercializaron en todos los países en los que fueron testeados (aflibercept, indacaterol maleate, ipilimumab, linagliptin, regorafenib, roflumilast, taliglucerasa alfa, telaprevir); y dos se registraron pero no se comercializaron en ninguno de los países en los que fueron testeados (enzalutamide y ezogabine).

La Tabla 5 presenta el estado de aprobación y comercialización, en septiembre de 2014, de los productos incluidos en el estudio que se registraron y se comercializaron en algunos países pero en otros no (excluyendo las diez NEM que no se registraron en ningún país y las ocho que se comercializaron en todos los países en los que fueron probadas). Si los 33 productos se hubiesen registrado en todos los países en los que fueron probados, deberían haberse completado 121 registros; sin embargo, solo se completaron

Tabla 4. Productos aprobados por la Food and Drug Administration de EE.UU. en 2011 y 2012, que fueron probados a través de ensayos pivotaes en países de América Latina.

Denominación común internacional	Nombre comercial	Compañía farmacéutica	Países en los que se realizaron los ensayos pivotaes
Acidinium bromide	Tudorza Pressair®/ Eklair Genuari®	Forest/ Almirall	Perú
Aflibercept	Eylea®/Eylia®	Bayer	Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México
Apixaban	Eliquis®	BMS	Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México, Perú
Axitinib	Inlyta®	Pfizer	Brasil
Azilsartan medoxomil	Edarbi	Takeda	Argentina, Chile, México, Perú
Bedaquiline	Sirturo®	Janssen	Brasil
Belatacept	Nulojix®	BMS	Argentina, Brasil, Chile, México,
Belimumab	Benlysta®	GSK	Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, México, Perú
Bosutinib	Bosulif®	Pfizer	Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México, Perú
Cabozantinib	Cometriq®	Exelixis/Sobi	Brasil, Chile, Perú
Crizotinib	Xalkori®	Pfizer	Brasil
Elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate	Stribild®	Gilead	México
Enzalutamide	Xtandi®	Raffo/Astellas	Argentina, Chile
Ezogabine	Potiga®	GSK	Argentina, Brasil, México
Indacaterol maleate	Arcapta Neohaler/ Onbrize	Novartis	Argentina, Chile, Colombia, Ecuador, Perú
Ipilimumab	Yerboy®	BMS	Argentina, Brasil, Chile, Perú
Linagliptin	Tradjenta	Boehringer	Argentina, México
Lucinactant	Surfaxin	Discovery	Brasil, Chile, Ecuador, México, Panamá, Uruguay
Pasireotide	Signifor	Novartis	Argentina, Brasil, México
Peramppanel	Fycompa	Eisai	Argentina, Chile, México
Pertuzumab	Perjeta®	Genentech/ Roche	Brasil, México, Perú
Regorafenib	Stivarga®	Bayer	Argentina, Brasil
Rilpivirine	Edurant®	Janssen	Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, México, Panamá
Rivaroxaban	Xarelto®	Bayer/Janssen	Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México, Perú, Venezuela
Roflumilast	Daliresp®/Daxas®	Forest/Takeda	Brasil
Taliglucerase alfa	Elelyso®/Uplyso®	Pfizer	Chile
Tbofilgastrim	Neutroval®/Granix®	Teva	Brasil, Chile
Telaprevir	Incivek®	Janssen/Vertex	Argentina, Brasil
Teriflunomide	Aubagio®	Genzyme	Chile, Colombia
Ticagrelor	Brilinta®	AstraZeneca	Argentina, Brasil, México
Tofacitinib	Xeljanz®	Pfizer	Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, México, Perú, República Dominicana, Venezuela
Vandetanib	Caprelsa®	AstraZeneca	Argentina, Brasil, México
Ziv-aflibercept	Zaltrap®	Sanofi	Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México

Fuente: Homedes y Ugalde^(8,9).

67 registros (el 55%). El registro no llevó a la comercialización en al menos ocho casos, y no pudimos determinar el estado de comercialización de siete productos registrados. En total, confirmamos que el 42% de los productos probados se comercializaron en el país en que se realizó el estudio. En dos casos, en que las compañías farmacéuticas afirmaron que un producto estaba disponible,

la agencia reguladora decía que no había sido aprobado.

Precios de las nuevas entidades moleculares en América Latina

En la Tabla 6 se presentan los precios de las 21 NEM comercializadas en América

Tabla 5. Estado de registro y comercialización, en septiembre 2014, de algunas de las nuevas entidades moleculares probadas en América Latina y aprobadas por la Food and Drug Administration de EE.UU. en 2011 y 2012, según país¹.

Nueva entidad molecular	Argentina		Brasil		Chile		Colombia		Costa Rica		México		Panamá		Perú		República Dominicana		Venezuela		
	Registrado	Comercializado	Registrado	Comercializado	Registrado	Comercializado	Registrado	Comercializado	Registrado	Comercializado	Registrado	Comercializado	Registrado	Comercializado	Registrado	Comercializado	Registrado	Comercializado	Registrado	Comercializado	
Apixaban	R	C	R	C	R	C	R	C	---	---	R	NC ²	---	---	R	NC	---	---	---	---	
Azilsartan medoxonil	R	C	---	---	NR	NC	---	---	---	---	R	C	---	---	NR	NC	---	---	---	---	
Belatacept	R	C	R	NC	NR	NC	---	---	---	---	R	NC	---	---	---	---	---	---	---	---	
Belimumab	R	C	R	C	R	C	NR	NC	NR	NC	R	C	---	---	NR	C	---	---	---	---	
Crizotinib	---	---	R	NC	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
Enzalutamide	R	NC	---	---	R	NC	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
Ezogabine	R	NC	NR	NC	---	---	---	---	---	---	NR	NC	---	---	---	---	---	---	---	---	
Pasireotide	R	C	NR	NOR	---	---	---	---	---	---	R	C	---	---	---	---	---	---	---	---	
Pertuzumab	---	---	R	C	---	---	---	---	---	---	R	C	---	---	NR	NOR	---	---	---	---	
Rilpivirine	R	NOR	NR	NC	NR	NOR	---	---	NR	NC	R	NOR	R	NC	---	---	---	---	---	---	
Rivaroxaban	R	C	R	C	R	C	R	C	---	---	R	C	---	---	R	C	---	---	---	NOR	NC
Teriflunomide	---	---	---	---	R	NOR	---	---	---	---	R	NOR	---	---	---	---	---	---	---	---	
Ticagrelor	R	C	R	NOR	---	---	---	---	---	---	R	C	---	---	---	---	---	---	---	---	
Tofacitinib	R	C	NR	NC	R	C	R	C	NR	IC ³	R	C	---	---	R	IC	NOR	NC	NOR	NC	
Vandetanib	R	C	R	C	---	---	---	---	---	---	NR	NOR	---	---	---	---	---	---	---	---	

Fuente: Homedes y Ugalde⁽⁸⁾.

R = Registrado; NR = No registrado; C = Comercializado; NC = No comercializado; NOR = No se obtuvo respuesta; IC = Información contradictoria. --- No se realizaron ensayos clínicos de la nueva entidad molecular en el país.

¹Esta tabla no incluye las ocho nuevas entidades moleculares que fueron registradas y comercializadas en todos los países en los que fueron probadas; tampoco incluye las diez que no fueron registradas ni comercializadas en ninguno de los países.

²La empresa BMS afirmó que apixaban no se había comercializado en México pero encontramos información de su precio. Podría ser que solo está disponible para casos especiales.

³La Caja Costarricense de Seguridad Social (CCSS), que ofrece servicios de salud incluyendo medicamentos gratuitos para el 90% de la población de Costa Rica, no lo compró y no está disponible en las principales farmacias.

Tabla 6. Precio de los medicamentos comercializados según país donde fueron probados y según cantidad de salarios mensuales necesarios para cubrir un ciclo o un año de tratamiento de acuerdo al precio local (medido como salario mínimo mensual e ingreso mensual per cápita, en dólares estadounidenses). Países seleccionados de América Latina¹.

Nuevas entidades moleculares y dosis	Precio (US\$) salarios (n) ingresos (n)	Argentina	Brasil ³	Chile	Colombia	México	Perú
Producto bruto interno en paridad de poder adquisitivo ²		12.568	15.110	21.980	12.743	16.287	11.438
Aflibercept , 8 inyecciones anuales.	Precio	30.410	15.259	10.882	10.122	NOI	--
	SMM	58	46	28	33	NOI	--
	IMPC	25	16	8	16	NOI	--
Apixaban , 2 pastillas de 5 mg por día (730 pastillas anuales).	Precio	1.858	1.259	1.714	1.294	1.536	R, NC
	SMM	3,5	3,8	5	4	14	--
	IMPC	1,5	1,5	0,9	2	2	--
Azilsartan medoxonil , 80 mg una vez al día (365 pastillas anuales).	Precio	R, NC	--	R, NC	--	1.026	R, NC
	SMM	--	--	--	--	10	--
	IMPC	--	--	--	--	1,2	--
Belatacept , 10 mg/kg por tratamiento. Una persona que pesa hasta 50 kg necesita 2 frascos por tratamiento y 16 tratamientos anuales.	Precio	42.508	3.293	R, NC	--	R, NC	--
	SMM	81	10	--	--	--	--
	IMPC	35	4	--	--	--	--
Belimumab , 10 mg/kg cada 2 semanas para las primeras 3 dosis y luego cada 4 semanas, para llegar a 15 tratamientos anuales.	Precio	NOI	20.995	7.725	R, NC	NOI	NR, C ⁴
	SMM	--	64	20	--	--	--
	IMPC	--	23	6	--	--	--
Crizotinib		--	R, NC	--	--	--	--
Indacaterol , (75 µg diarios) 150 µg.	Precio	798	--	435	878	--	NOI
	SMM	1,5	--	1,1	3,0	--	--
	IMPC	0,6	--	0,5	1,3	--	--
Indacaterol , (75 µg diarios) 300 µg.	Precio	844	--	809	NC	--	NOI
	SMM	1,6	--	2,5	NC	--	--
	IMPC	0,7	--	0,6	NC	--	--
Ipilimumab , 3mg/kg de infusión intravenosa durante 90 minutos cada 3 semanas por 4 ciclos.	Precio	175.697	100.189	96.212	--	--	NOI
	SMM	336	305	249	--	--	NOI
	IMPC	143	107	74	--	--	NOI
Linagliptin , 5 mg diarios.	Precio	1.012	--	--	--	1.120	NOI
	SMM	1,9	--	--	--	10	NOI
	IMPC	0,8	--	--	--	1,3	NOI
Pasireotide , 600 µg dos veces al día.	Precio	143.309	R, CNC	--	--	88.061	--
	SMM	274	--	--	--	793	--
	IMPC	117	--	--	--	113	--
Pasireotide , 900 µg dos veces al día.	Precio	164.799	--	--	--	99.413	--
	SMM	315	--	--	--	896	--
	IMPC	134	--	--	--	116	--
Pertuzumab , Dosis inicial de 840 mg como infusión intravenosa durante 60 minutos, luego cada 3 semanas una dosis de 420 mg como infusión intravenosa durante 30 a 60 minutos.	Precio	--	58.979	--	--	73.713	R, CNC
	SMM	--	179	--	--	644	--
	IMPC	--	75	--	--	85	--

Tabla 6. Continuación

Nuevas entidades moleculares y dosis	Precio (US\$) salarios (n) ingresos (n)	Argentina	Brasil ³	Chile	Colombia	México	Perú
Regorafenib , 4 tabletas diarias durante 21 días de un ciclo de 28 días.	Precio	19.584	NOI	--	--	--	--
	SMM	37	--	--	--	--	--
	IMPC	16	--	--	--	--	--
Rilpivirine , para infección con VIH-1 en adultos que nunca recibieron tratamiento para VIH.		R, CNC	NR, NC	NR, CNC	--	R, CNC	--
Rivaroxaban , 10 mg una vez al día (Rodillas=12 días).	Precio	162	42,6	55,6	170	59	60
	SMM	0,3	0,1	0,1	0,6	1	0,2
	IMPC	0,1	0,1	0,04	0,3	0,1	0,1
Rivaroxaban , 10 mg una vez al día (Cadera=35 días).	Precio	476	124	162	496	171	160
	SMM	0,9	0,4	0,4	1,6	2	1
	IMPC	0,4	0,1	0,1	0,8	0,2	0,3
Roflumilast , una tableta de 500 µg por día.	Precio	--	993	--	--	--	--
	SMM	--	3	--	--	--	--
	IMPC	--	1	--	--	--	--
Taliglucerasa alfa , 60 unidades/kg de forma intravenosa cada 2 semanas, 26 tratamientos anuales.	Precio	--	--	266.960	--	--	--
	SMM	--	--	584	--	--	--
	IMPC	--	--	203	--	--	--
Telaprevir , 1125 mg dos veces al día, durante 12 semanas.	Precio	52.061	44.554	--	--	--	--
	SMM	99	135	--	--	--	--
	IMPC	42	48	--	--	--	--
Terifunomide		--	--	R, CNC	--	R, CNC	--
Ticagrelor , 90 mg dos veces al día.	Precio	2.681	1.407	--	--	1.879	--
	SMM	5	4	--	--	17	--
	IMPC	2	1,5	--	--	1,8	--
Tofacitinib , 5 mg dos veces al día.	Precio	45.252	NR, NC	NOI	13.504	18.308	R, CNC
	SMM	87	--	--	44	165	--
	IMPC	37	--	--	21	22	--
Vandetanib , 300 mg una vez al día.	Precio	213.618	117.848	--	--	NR, CNC	--
	SMM	408	358	--	--	--	--
	IMPC	174	126	--	--	--	--

Fuente: Homedes y Ugalde⁽⁹⁾.

SMM = Salario mínimo mensual; IMPC = Ingreso mensual per cápita; R = Registrado; NR = No registrado; C = Comercializado; NC = No comercializado; CNC = Comercialización no confirmada (no se pudo confirmar si el producto estaba disponible en el país); NOI = No se pudo obtener información.

¹Los precios son para un ciclo completo de tratamiento o, en casos de enfermedades crónicas, para un año de tratamiento. Se redondearon los datos de salario mínimo mensual e ingreso mensual per cápita por encima de 3 meses. Las celdas sin información (--) indican que no se realizaron ensayos clínicos en el país o el producto no está disponible. En Ecuador, solo había información para indaceterol. Para simplificar la tabla no hemos incluido la información, pero está disponible a través de la autora de correspondencia.

²Información del Banco Mundial tomada en 2014. Toda la información de PBI se informa en paridad de poder adquisitivo, en dólares estadounidenses, con base en la metodología del Atlas utilizado por el Fondo Monetario Internacional y el Banco Mundial. El PBI per cápita de Argentina se basa en datos oficiales informados por el Instituto de Estadísticas y Censos de Argentina que no estima la paridad de poder adquisitivo. El Fondo Monetario Internacional ha pedido que Argentina adopte medidas para mejorar la calidad de datos oficiales de PBI y el índice de precios al consumidor. Para más información ver Banco Mundial⁽³⁸⁾.

³En Brasil, ANVISA publica una lista de precios máximos al consumidor que no incluye impuestos. La tasa de impuestos varía según estado de 0% a 19%. Al precio de ANVISA se le incorporó la tasa máxima de impuestos.

⁴Disponible según GlaxoSmithKline.

Latina, a excepción de tres, que no estaban disponibles. Los precios varían ampliamente entre países, tanto en términos absolutos como relativos. En Argentina se encontraron los precios absolutos más altos para muchos de los medicamentos del estudio (aflibercept, apixaban, belatacept, ipilimumab, pasireotide, telaprevir, ticagrelor, tofacitinib, vandetanib), siendo a veces el doble del valor del segundo precio más alto (aflibercept, belatacept, tofacitinib). En Brasil se encontraron los precios más bajos para apixaban, belatacept, pertuzumab, rivaroxaban y ticagrelor, pero el precio de belimumab era el doble del precio en Chile. Los precios de belimumab, indacaterol e ipilimumab eran más bajos en Chile; Colombia mostró el precio más bajo para aflibercept y tofacitinib y el más alto para rivaroxaban.

En los países mencionados en la Tabla 6, no encontramos ninguna relación entre precios y PBI per cápita o salario mínimo. En Brasil, el aflibercept cuesta US\$15.259 por ciclo de tratamiento; en Argentina, que tiene un PBI un poco más bajo que Brasil, el ciclo de tratamiento del mismo medicamento vale US\$30.410. Los brasileños pagan 46 veces el salario mínimo y los argentinos 58 veces, de modo que el tratamiento es inaccesible económicamente en ambos países pero, especialmente, en Argentina. Si comparamos el aflibercept en Colombia y Chile –este último país tiene un PBI bastante más alto que el primero– si bien la droga es algo más económica en Colombia, allí los pacientes tienen que pagar el doble de salarios mínimos que en Chile. En el caso del indacaterol y el rivaroxaban, en Colombia cuestan el doble que

Tabla 7. Número de salarios mínimos mensuales (SMM) necesarios para comprar un ciclo o un año de tratamiento con las nuevas entidades moleculares probadas en América Latina en 2011 y 2012.

Número de SMM	Argentina	Brasil	Chile	Colombia	Ecuador	México	Perú
<1	Rivaroxaban	Rivaroxaban	Rivaroxaban	Rivaroxaban	--	--	Rivaroxaban
1-4	Apixaban Indacaterol Linagliptin	Apixaban Roflumilast Ticagrelor	Indacaterol	Apixaban Indacaterol	Indacaterol	Rivaroxaban	--
5-9	Ticagrelor	--	Apixaban	--	--	Azilsartan	--
10-19	--	Belatacept	--	--	--	Apixaban Linagliptin Ticagrelor	--
20-39	Regorafenib	--	Aflibercept Belimumab	Aflibercept	--	--	--
40-59	Aflibercept	Aflibercept	--	Tofacitinib	--	--	--
60-99	Belatacept Telaprevir Tofacitinib	Belimumab	--	--	--	--	--
100-149	--	Telaprevir	--	--	--	--	--
150-199	--	Pertuzumab	--	--	--	Tofacitinib	--
200-896	Ipilimumab Pasireotide Vandetanib	Ipilimumab Vandetanib	Ipilimumab Taliglucersa alfa	--	--	Pasireotide Pertuzumab	--

Fuente: Elaboración propia a partir de Homedes y Ugalde⁽⁹⁾.

en Chile. Muchas otras diferencias significativas pueden visualizarse en la Tabla 6.

La Tabla 7 indica el número de salarios mínimos mensuales (SMM) necesarios para comprar un ciclo de tratamiento o, en el caso de condiciones crónicas, un año de tratamiento. En todos los países, el precio de todos los productos, salvo uno, fue mayor a un SMM. Cinco medicamentos requerían más de uno y hasta cuatro SMM, y seis NEM (39%) costaban entre 100 y 896 SMM. Medido en relación con el ingreso mensual per cápita (IMPC), los argentinos y los chilenos podían comprar tres productos con menos de un IMPC, y los brasileños uno (Tabla 8). Un producto (rivaroxaban) costaba menos que un IMPC en todos los países, pero cuatro productos (dos para el cáncer) valían más de 100 IMPC.

Los resultados basados en el ingreso mensual familiar disponible neto ajustado y patrimonio familiar mensual fueron muy similares a los de IMPC. Las comparaciones entre SMM e IMPC en los países latinoamericanos que alojaron el 85% de los ensayos clínicos de la región se muestran en la Tabla 6. La hipótesis de que la gran mayoría de la población no puede acceder a los medicamentos probados en sus países debido a su precio se confirma inequívocamente.

Las ventajas terapéuticas de las nuevas entidades moleculares

Prescrire y Health Research Group evaluaron 26 de las 33 NEM incluidas en el estudio, y determinaron que 21 de las 26 (80%)

Tabla 8. Número de ingresos mensuales per cápita (IMPC) necesarios para comprar nuevas entidades moleculares probadas en países de América Latina en 2011 y 2012.

Número de IMPC	Argentina	Brasil	Chile	Colombia	Ecuador	México	Perú
<1	Indacaterol Linagliptin Rivaroxaban	Rivaroxaban	Apixaban Indacaterol Rivaroxaban	Rivaroxaban	--	Rivaroxaban	Rivaroxaban
1-4	Apixaban Ticagrelor	Apixaban Belatacept Roflumilast Ticagrelor	--	Apixaban Indacaterol	Indacaterol	Apixaban Azilsartan Linagliptin Ticagrelor	--
5-9	--	--	Afibercept Belimumab	--	--	--	--
10-19	Regorafenib	Afibercept	--	Afibercept	--	--	--
20-39	Afibercept Belatacept Tofacitinib	Belimumab	--	Tofacitinib	--	Tofacitinib	--
40-59	Telaprevir	Telaprevir	--	--	--	--	--
60-99	--	Pertuzumab	Ipilimumab	--	--	Pertuzumab	--
100-149	Ipilimumab Pasireotide	Ipilimumab	--	--	--	Pasireotide	--
150-199	Vandetanib	Vandetanib	--	--	--	--	--
200-203	--	--	Taliglucerasa alfa	--	--	--	--

Fuente: Elaboración propia a partir de Homedes y Ugalde⁽⁹⁾.

no ofrecieron ventaja terapéutica sobre los tratamientos existentes y tuvieron efectos secundarios significativos, por lo que aconsejaron no utilizar diez de ellas (Tabla 9). Según estas fuentes y los boletines independientes citados por *Prescrire*, los restantes cinco productos (crizotinib, enzalutamide, ipilimumab, pasireotide y telaprevir) podrían ofrecer alguna ventaja para algún subconjunto de pacientes, pero la razón costo-beneficio permanece incierta. Solo tres de estos cinco productos estaban disponibles en los países donde fueron testeados.

Ocho de los 33 productos incluidos en nuestro estudio (25%) fueron incorporados en la evaluación de Fojo *et al.*⁽³⁷⁾. Solo uno (enzalutamide) aumentó la supervivencia significativamente (por 4,8 meses) en pacientes con cáncer de próstata resistente a

la castración, cuatro aumentaron el periodo de supervivencia libre de progresión (vandetanib, pertuzumab, carbozantinib, crizotinib), dos NEM no cumplieron con los criterios de la *American Society of Clinical Oncology* para determinar relevancia clínica (ziv-aflibercept, regorafenib), y los autores tuvieron dudas sobre ipilimumab (Tabla 10).

En contraste con la metodología utilizada por los boletines independientes mencionados anteriormente, Fojo *et al.*⁽³⁷⁾ evaluaron el valor de cada NEM sin compararlas con otras opciones terapéuticas existentes. Dos NEM calificadas como útiles en su publicación (vandetanib y pertuzumab) fueron cuestionadas por los boletines independientes de medicamentos. Se consideró a vandetanib más peligroso que útil, y se juzgó tener insuficiente información sobre la relación beneficio-

Tabla 9. Resumen de las evaluaciones realizadas por boletines independientes de medicamentos de las nuevas entidades moleculares probadas en países de América Latina y aprobadas por la Food and Drug Administration de EE.UU. en 2011 y 2012.

Nueva entidad molecular e indicación	Evaluación por boletines independientes de medicamentos
<p>Aclidinium bromide⁽³⁹⁾ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.</p>	<p>Revue Prescrire. Nada nuevo. No es mejor que los tratamientos existentes. Los mismos efectos adversos cardiovasculares que los otros en su clase.</p> <p>Arznei-Telegramm (Alemania). No recomendar. Se requieren más estudios para compararlo con otros broncodilatadores de acción extendida. Se necesita comprender mejor los datos de eficacia a largo plazo y efectos secundarios.</p> <p>Drugs and Therapeutics Bulletin (Reino Unido). Hay que compararlo con otros broncodilatadores en ensayos de fase III. Efectos similares a placebo en términos de episodios que requirieron uso de antibióticos, corticosteroides, internación.</p> <p>Gebu (Países Bajos). No hay información que compruebe que mejora el pronóstico o que limita exacerbaciones. No representa un avance terapéutico. No utilizar.</p>
<p>Aflibercept⁽⁴⁰⁾ Degeneración macular húmeda asociada con la edad.</p>	<p>Revue Prescrire. No añade valor al tratamiento existente con ranibizumab, medido en términos de eficacia, efectos secundarios y facilidad de administración.</p> <p>Medical Letter (EE.UU.). La misma eficacia que ranibizumab, y no se ha comparado con bevacizumab, que es más económico y tiene la misma eficacia.</p> <p>Australian Prescriber (Australia). Eventos adversos similares a los de ranibizumab.</p>
<p>Apixaban⁽⁴¹⁾ Reducción del riesgo de derrame cerebral y coagulación peligrosa en pacientes con fibrilación auricular que no fue causada por un problema de válvula del corazón.</p>	<p>Revue Prescrire. No demostró ser mejor que warfarin (en casos severos) o warfarin y aspirina (en casos leves). No se ha comparado con dabigatran. Poca evidencia y sin antídoto.</p> <p>Worst Pills, Best Pills. No se recomienda a los pacientes la utilización de este medicamento hasta que se cumplan siete años de su fecha de aprobación, ya que no representa un avance terapéutico claro con respecto al medicamento existente, warfarin⁽⁴²⁾.</p>

Tabla 9. Continuación.

Nueva entidad molecular e indicación	Evaluación por boletines independientes de medicamentos
Axitinib ⁽⁴³⁾ Cáncer de riñón previamente tratado.	<p>Prescrire International. Para pacientes con cáncer de riñón metastásico en los cuales interferón alfa ha fracasado, el único ensayo comparativo mostró que axitinib no prolongó la supervivencia global en comparación con sorafenib. Axitinib tiene un perfil de efectos adversos cargado y conlleva el riesgo de múltiples interacciones medicamentosas. Los únicos resultados de ensayos disponibles a inicios de 2013 sugieren que, en comparación con sorafenib, axitinib no prolonga la supervivencia en pacientes con cáncer de riñón que previamente recibieron interferón alfa. Después de fracasar el tratamiento con sunitinib, no hay evidencia de que axitinib sea más beneficioso clínicamente que cuidados de apoyo adecuados. Su perfil de efectos adversos es tan cargado como el de sorafenib. También conlleva riesgo de múltiples interacciones medicamentosas.</p> <p>Medical Letter (EE.UU.). En pacientes con carcinoma de células renales previamente tratados, axitinib parece ser modestamente más eficaz que sorafenib en aumentar la supervivencia libre de progresión y análogamente eficaz en mejorar la supervivencia global. Queda por determinar cómo se compara con otros inhibidores de quinasa.</p> <p>Australian Prescriber (Australia). Axitinib ofrece otra opción para quienes han recaído a pesar de tener tratamiento previo. Aunque puede reducir temporalmente la progresión de la enfermedad, no parece prolongar la supervivencia global más que sorafenib.</p>
Bedaquiline ⁽⁴⁴⁾ Tuberculosis multiresistente a los medicamentos.	<p>Worst Pills, Best Pills. No utilizar. Quienes recibieron el medicamento tuvieron cinco veces más riesgo de muerte que los que recibieron placebo. En lugar de examinar el asunto más cuidadosamente, la Food and Drug Administration de EE.UU. aprobó el medicamento con el siguiente aviso: "En un ensayo clínico se observaron más muertes en personas tratadas con Sirturo® en comparación con personas que no recibieron Sirturo®".</p>
Belatacept ⁽⁴⁵⁾ Prevención de rechazo agudo en pacientes adultos con trasplante de riñón (10 mg/kg por tratamiento).	<p>Revue Prescrire. Nada nuevo. No es más eficaz y no es menos nefrotóxico a largo plazo. Efectos adversos (linfoma e infecciones) parecen ser más frecuentes con belatacept. Es mejor utilizar cyclosporine.</p> <p>Medical Letter (EE.UU.) La misma eficacia que cyclosporine después de un año. No se ha comparado con tacrolimus. Presenta efectos secundarios como linfoma e infecciones serias. Hacen falta más datos a largo plazo.</p> <p>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Alemania). Aunque presenta más rechazos de riñón, la supervivencia general es parecida a la de pacientes tratados con cyclosporine. No se evaluó en comparación con el tratamiento estándar. Hacen falta más datos comparativos y a largo plazo.</p>
Belimumab ⁽⁴⁶⁾ Pacientes con lupus activo positivo a anticuerpos, que reciben una terapia estándar, incluyendo corticosteroides, antimalaríales, inmunosupresores, y antiinflamatorios no esteroideos.	<p>Revue Prescrire. Nada nuevo. Cuando se agrega al tratamiento, hay un pequeño aumento en el número de pacientes que responden al tratamiento, pero los expone a reacciones alérgicas que pueden ser severas, además de riesgo a cáncer e infecciones mal definidas. No complicar el tratamiento con el agregado de belimumab.</p> <p>Medical Letter (EE.UU.). Pequeña reducción en la actividad del lupus, parece disminuir el consumo de corticosteroides. No se ha estudiado en pacientes con problemas renales vinculados a lupus o con problemas severos en el sistema nervioso central.</p> <p>Info från Läkemedelsverket (Suecia). Reacciones adversas severas. Se desconocen sus consecuencias a largo plazo.</p>
Bosutinib ⁽⁴⁷⁾ Adultos con leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo que ya no se benefician ni toleran otro tratamiento.	<p>Revue Prescrire. Puede ofrecer algunos beneficios pero a cambio de eventos adversos severos. Relación riesgo-beneficio incierta. Mejor utilizar solo para investigación hasta conocer mejor los efectos secundarios.</p>
Crizotinib ⁽⁴⁸⁾ Tratamiento de cáncer pulmonar de células no pequeñas después de que hayan fallado otras quimioterapias.	<p>Revue Prescrire. Relación riesgo-beneficio incierta. Probablemente agrega 8 meses de vida. Sin embargo, esto se afirma en base a hallazgos radiológicos y no aporta información respecto a supervivencia global. Hacen falta más estudios.</p> <p>Medical Letter (EE.UU.) Ha prolongado la vida de 4-5% de pacientes con cáncer de pulmón. Se desconoce el efecto sobre supervivencia global.</p> <p>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Alemania). Evaluación pobre de efectos secundarios. Se necesita información sobre pacientes con insuficiencia renal o hepática y pacientes mayores. Las evaluaciones de eficacia y seguridad son incompletas. La información actual es esperanzadora, aunque no han finalizado los ensayos comparativos con tratamientos paliativos y alternativos.</p>

Tabla 9. Continuación.

Nueva entidad molecular e indicación	Evaluación por boletines independientes de medicamentos
<p>Elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir, (Stribild)⁽⁴⁹⁾</p> <p>Tratamiento de VIH en adultos que nunca tomaron medicamentos para la enfermedad.</p>	<p><i>Revue Prescrire</i>. En la población adulta, no es mejor que otros tratamientos combinados disponibles en cuanto a administración, eficacia o evento adversos.</p> <p><i>Medical Letter</i> (EE.UU.). Se puede utilizar en personas VIH positivas pero que nunca recibieron tratamiento. No se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal, tiene múltiples interacciones medicamentosas.</p> <p><i>Der Arzneimittelbrief</i> (Alemania). Puede ser una alternativa. Se necesita saber más sobre eventos adversos.</p>
<p>Enzalutamide⁽⁵⁰⁾</p> <p>Tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración.</p>	<p><i>Revue Prescrire</i>. Similar a abiraterone. Puede ser útil si el paciente no se puede tratar con abiraterone (pacientes con problemas cardíacos o hepáticos). Tener en cuenta las interacciones medicamentosas y convulsiones.</p> <p><i>Medical Letter</i> (EE.UU.). Segundo tratamiento hormonal que puede aumentar la supervivencia en pacientes tratados con docetaxel. No hay estudios que lo comparen directamente con abiraterone.</p> <p><i>Der Arzneimittelbrief</i> (Alemania). Comprobadamente aumenta la supervivencia en 4,8 meses cuando se compara con placebo. Hay que prestar atención a efectos adversos e interacciones medicamentosas.</p>
<p>Indacaterol maleate 75 µg⁽⁵¹⁾</p> <p>Manejo del bloqueo del flujo de aire en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.</p>	<p><i>Worst Pills, Best Pills</i>. No utilizar. La Food and Drug Administration no debería haber aprobado la dosis de 75 µg, la dosis más baja mostró tener los mismos efectos. No muestra ventajas por encima de otros broncodilatores y no debería haber sido aprobado.</p>
<p>Ipilimumab⁽⁵²⁾</p> <p>Tratamiento de pacientes con estadio avanzado (metastásico) de melanoma.</p>	<p><i>Revue Prescrire</i>. Hacen falta más estudios para evaluar la relación riesgo-beneficio. Un ensayo clínico con diseño cuestionable mostró un aumento en la supervivencia global, pero hay reacciones adversas severas que pueden comprometer la calidad de vida.</p> <p><i>Medical Letter</i> (EE.UU.). Capaz de mejorar la esperanza de vida en pacientes con melanoma que no se puede remover quirúrgicamente o que ha metastatizado. Efectos secundarios serios.</p> <p><i>Australian Prescriber</i> (Australia). Se requieren de más estudios porque los que se han hecho hasta ahora excluyeron a pacientes con metástasis cerebral.</p> <p><i>Arznei-Telegramm</i> (Alemania). En comparación con una vacuna experimental, ipilimumab aumenta la esperanza de vida unos meses. Los beneficios son inciertos. El 20% de los pacientes sufren eventos adversos serios, y el 3,1% se muere. Es demasiado costoso, más de €100.000. No recomendamos su uso.</p>
<p>Linagliptin⁽⁵³⁾</p> <p>Complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.</p>	<p><i>Revue Prescrire</i>. No hay evidencia de eficacia comprobada en complicaciones diabéticas. No es más eficaz que otros gliptines. Efectos adversos severos, no vale la pena utilizarlo.</p> <p><i>Medical Letter</i> (EE.UU.). Efectos a largo plazo desconocidos.</p> <p><i>Australian Prescriber</i> (Australia). Efectos adversos: problemas musculosqueléticos, presión sanguínea alta, cefalea, altos niveles de triglicéridos y ácido úrico, alergias y pancreatitis.</p> <p><i>Pharma Selecta</i> (Países Bajos). Hacen falta más estudios.</p> <p><i>Institut for rationel farmakoterapi</i> (Dinamarca). Ningún ensayo clínico ha comparado a linagliptin con tratamientos del mismo grupo. Pocos pacientes mayores de 75 años.</p> <p><i>Worst Pills, Best Pills</i>. No utilizar⁽⁵⁴⁾.</p>
<p>Pasireotide⁽⁵⁵⁾</p> <p>Tratamiento de pacientes con enfermedad de Cushing que no pueden mejorar con cirugía.</p>	<p><i>Revue Prescrire</i>. Posiblemente eficaz en el 25% de pacientes, pero con muchos efectos adversos, algunos de los cuales son severos (hiperglicemia, cálculos biliares, diarrea, náusea, prolongación del intervalo QT, bradicardia, hipotiroidismo, bajos niveles de corticoides, etc.). Solo utilizar cuando no hay otro tratamiento y la cirugía ha fracasado.</p> <p><i>Info från Läkemedelsverket</i> (Suecia). Solo para quienes no pueden o no quieren realizarse una cirugía, o cuando la cirugía resultó insuficiente. Personas que responden bien son fáciles de identificar (durante el segundo mes de tratamiento) y en las personas que no responden se debería interrumpir el tratamiento.</p>
<p>Perampamil⁽⁵⁶⁾</p> <p>Tratamiento adyuvante para convulsiones parciales en personas epilépticas mayores de 11 años.</p>	<p><i>Revue Prescrire</i>. No hay valor añadido demostrado. Se debería documentar mejor los efectos adversos (toxicidad cardíaca, impacto en el crecimiento).</p>

Tabla 9. Continuación.

Nueva entidad molecular e indicación	Evaluación por boletines independientes de medicamentos
<p>Pertuzumab⁽⁵⁷⁾ Tratamiento de pacientes con estadio avanzado de cáncer de mama positivo al receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER-2).</p>	<p>Revue Prescrire. La relación riesgo-beneficio no es bien conocida. Aumenta la supervivencia global de mujeres con metástasis de cáncer de mama o con cáncer local recidivante. Se agrega el pertuzumab a trastuzumab+docetaxel, y esto aumenta los efectos adversos. Solo se debería utilizar en ensayos clínicos.</p> <p>Australian Prescriber (Australia). Parece aumentar la supervivencia sin un empeoramiento progresivo de la condición de mujeres HER-2 positivas con metástasis de cáncer de mama.</p> <p>Medical Letter (EE.UU.). Lo mismo que <i>Australian Prescriber</i> pero agrega que no se ha determinado el efecto sobre la supervivencia global.</p> <p>Der Arzneimittelbrief (Alemania). Aporta 6,1 meses de supervivencia libre de progresión en comparación con placebo. Las mujeres que participaron en el estudio no son representativas de las mujeres que tienen este problema. Se considera que no hay suficiente información para recomendar su comercialización.</p> <p>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Alemania). Efectos adversos severos más frecuentes en mujeres con el tratamiento (35,6%) que en el grupo placebo (28%). Las mujeres estudiadas son diferentes a la típica población de pacientes. Por lo tanto, los beneficios son inciertos, especialmente en mujeres mayores, con enfermedad más grave o previamente tratada.</p> <p>Info från Läkemedelsverket (Suecia). Más eventos adversos, mujeres con riesgo cardíaco no incluidas en el estudio.</p>
<p>Regorafenib⁽⁵⁸⁾ Tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal que ha progresado después del tratamiento y se ha esparcido a otras partes del cuerpo.</p>	<p>Revue Prescrire. Parece mejorar la supervivencia global en varias semanas (6,4 meses con regorafenib, 5 meses con placebo) en ciertos tipos de pacientes con cáncer de colon metastatizado, en buenas condiciones, después de varios tratamientos. Muchos efectos adversos (en el 40% de los pacientes), algunos serios, hasta mortales. Se necesitan más estudios. Hasta el momento, tratamiento sintomático.</p> <p>Medical Letter (EE.UU.). Puede mejorar la supervivencia libre de progresión en pacientes con metástasis de cáncer de colon o de cáncer local que ya se ha tratado. Efectos adversos en el 50% de los pacientes.</p>
<p>Rilpivirine⁽⁵⁹⁾ Tratamiento de VIH-1 en adultos que nunca tomaron medicamentos para la enfermedad.</p>	<p>Revue Prescrire. No es más eficaz que efarivenz. Rilpivirine causa más resistencias cruzadas y no tiene menos efectos adversos. Utilizar efarivenz.</p> <p>Medical Letter (EE.UU.). Parece ser tan eficaz como efarivenz en personas seropositivas no tratadas con antiretrovirales y podría tener menos efectos adversos. Pero el desarrollo de resistencia y fracaso viral es más frecuente con rilpivirine. El desarrollo de resistencia a rilpivirine podría llevar a resistencias cruzadas con otros productos.</p> <p>Der Arzneimittelbrief (Alemania). Una opción con menos efectos adversos, pero se debería saber más sobre la resistencia.</p> <p>Info från Läkemedelsverket (Suecia). El desarrollo de resistencia ocurre más frecuentemente con rilpivirine que con otros antiretrovirales. El desarrollo de resistencia a rilpivirine podría llevar a resistencias cruzadas con otros productos.</p>
<p>Rivaroxaban⁽⁶⁰⁾ Reducir el riesgo de coagulaciones, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar luego de reemplazo de rodilla o cadera.</p>	<p>Revue Prescrire. No es mejor que enoxaparine.</p> <p>Worst Pills, Best Pills. Recomendamos que los pacientes no utilicen rivaroxaban hasta que se cumplan 7 años de su fecha de aprobación. No muestra un avance terapéutico claro por sobre la droga existente, warfain (Coumadin, Jantoven, Athrombin)⁽⁶²⁾.</p>

Tabla 9. Continuación.

Nueva entidad molecular e indicación	Evaluación por boletines independientes de medicamentos
<p>Roflumilast⁽⁶¹⁾ Disminuir la frecuencia de exacerbaciones o empeoramiento de los síntomas relacionados con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa.</p>	<p><i>Revue Prescrire</i>. Mejor no utilizarlo. Eventos adversos serios.</p> <p><i>Medical Letter</i> (EE.UU.): Ofrece algunas ventajas, pero por sus efectos secundarios es mejor limitar su uso a personas que no responden a otros tratamientos.</p> <p><i>Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé</i> (Canadá). Mejorías clínicas mínimas y demasiados efectos secundarios. Invalidación de los datos de los ensayos clínicos por desvíos de protocolo y falta de información sobre aspectos importantes con respecto a cómo los pacientes evalúan el tratamiento.</p> <p><i>Arznei-Telegramm</i> (Alemania). Demasiados efectos adversos. No utilizar.</p> <p><i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft</i> (Alemania). Su eficacia no ha sido evaluada en comparación con tratamientos de referencia.</p> <p><i>Pharma Selecta</i> (Países Bajos): No hay información sobre los efectos a largo plazo. Demasiados efectos adversos. Acción limitada sobre pacientes con EPOC severa.</p> <p><i>Navarra Salud</i> (España). Eficacia dudosa. Efectos adversos preocupantes. No utilizar.</p> <p><i>Dialogo Sui Farmaci</i> (Italia). Eficacia moderada, información insuficiente sobre su perfil de seguridad. No utilizar.</p> <p><i>Gebu</i> (Países Bajos). Insuficiente documentación de su eficacia y seguridad. No utilizar.</p> <p><i>Institut for rationel farmakoterapi</i> (Dinamarca). No se ha estudiado en comparación con el tratamiento estándar.</p>
<p>Telaprevir⁽⁶²⁾ Para ciertos adultos con hepatitis C crónica.</p>	<p><i>Revue Prescrire</i>. Puede indicarse para ciertos pacientes, después de que hayan probado con boceprevir. Se necesitan más estudios con un seguimiento cercano de los efectos adversos.</p>
<p>Teriflunomide^(63,64) Esclerosis múltiple.</p>	<p><i>Revue Prescrire</i>. Leflunomide se autorizó en 1999. Teriflunomide es el metabolito principal de leflunomide y sus efectos adversos deberían ser los mismos. No demostró efecto en la mejoría o atraso de la evolución de los problemas. Mejor no utilizarlo y emplear interferon-beta.</p> <p><i>Arznei-Telegramm</i> (Alemania): Ninguna ventaja.</p> <p><i>Pharma Selecta</i> (Países Bajos). Administración fácil (vía oral). Eventos adversos. Poca experiencia en casos de esclerosis múltiple (buena experiencia en artritis reumatoidea).</p> <p><i>Info från Läkemedelsverket</i> (Suecia). No utilizar para esclerosis múltiple.</p> <p><i>Drugs and Therapeutics Bulletin</i> (Reino Unido). No es mejor que otros tratamientos.</p> <p><i>Australian Prescriber</i> (Australia). No todos los pacientes se benefician y la mayoría sufre eventos adversos. Los beneficios son modestos y se deberían sopesar con los efectos secundarios.</p>
<p>Ticagrelor⁽⁶⁵⁾ Para reducir paro cardíaco e infarto de miocardio en pacientes con síndromes coronarios agudos.</p>	<p><i>Revue Prescrire</i>. No ha reducido la mortalidad en comparación con clopidrogel. Tiene más eventos adversos. Es mejor utilizar clopidrogel asociado con aspirina o solamente clopidrogel.</p> <p><i>Arznei-Telegramm</i> (Alemania). Podría ser mejor que clopidrogel pero es siete veces más costoso.</p> <p><i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft</i> (Alemania). Mejor para algunos pacientes, peor para otros. En general no es mejor que clopidrogel.</p> <p><i>Der Arzneimittelbrief</i> (Alemania). La relación riesgo-beneficio no se ha evaluado lo suficiente.</p> <p><i>Info från Läkemedelsverket</i> (Suecia). No utilizar durante más de un año porque la experiencia terapéutica hasta ahora es limitada.</p> <p><i>Institut for rationel farmakoterapi</i> (Dinamarca). Puede tener mejores resultados. Efectos secundarios serios.</p>
<p>Vandetanib⁽⁶⁶⁾ Adultos con estadio avanzado de cáncer medular tiroideo no apto para cirugía, cuya enfermedad está en crecimiento o causa síntomas.</p>	<p><i>Revue Prescrire</i>. No ha demostrado impacto en la supervivencia de pacientes con cáncer medular tiroideo no operable o metastásico. Eventos adversos serios. Más peligroso que beneficioso.</p>

Tabla 9. Continuación.

Nueva entidad molecular e indicación	Evaluación por boletines independientes de medicamentos
Ziv-aflibercept ⁽⁶⁷⁾ Cáncer de colon con metástasis.	<p>Revue Prescrire. Aflibercept no ofrece ventajas sobre bevacizumab. Ambos productos pueden agregar unas semanas de vida y tienen efectos secundarios muy serios (incluso la muerte). Mejor no utilizarlo.</p> <p>Medical Letter (EE.UU.). Efectos adversos serios, pero la mayoría de estos efectos también están presentes en pacientes tratados con bevacizumab.</p> <p>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Alemania). Combinado con FOLFIRI se ha asociado con un aumento moderado de supervivencia en relación con el placebo, pero ha demostrado más efectos secundarios. Relación riesgo-beneficio poco clara.</p> <p>Info från Läkemedelsverket (Suecia). Eventos adversos severos.</p>

Fuente: Homedes y Ugalde⁽⁹⁾; Prescrire^(39,40,41); Public Citizen⁽⁴²⁾; Prescrire^(43,44,45,46,47,48,49,50); Public Citizen⁽⁵¹⁾; Prescrire^(52,53); Public Citizen⁽⁵⁴⁾; Prescrire^(55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67).

Nota: Ni Prescrire ni el Health Research Group de Public Citizen habían evaluado azilsartan medoxomil, taliglucerasa alfa, tofacitinib, cabozantinib, ezogabine, lucinactant o tbo-filgrastim.

riesgo de pertuzumab. Mientras *Australian Prescriber* y *Medical Letter* estimaron que parecía aumentar la supervivencia sin empeorar la situación de mujeres positivas al receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER 2) con metástasis de cáncer de mama, *Medical Letter* no consideró que se había determinado el efecto en la supervivencia

global y otros informaron un aumento de efectos secundarios, con beneficios inciertos e insuficiente información para recomendar su comercialización. Con un precio de más de US\$50.000 (pertuzumab) y US\$100.000 (vandetanib) por tratamiento en Brasil y de US\$200.000 en Argentina (vandetanib), estas NEM no son económicamente accesibles.

Tabla 10. Eficacia de tratamientos oncológicos aprobados por la Food and Drug Administration de EE.UU. en 2011 y 2012 y probadas en países de América Latina.

Nueva entidad molecular	Indicación	Supervivencia en meses		Habría cumplido los criterios de la ASCO
		Supervivencia libre de progresión	Supervivencia global	
Ipilimumab	Terapia primaria de melanoma.	0	2,1	Incierto
Vandetanib	Carcinoma tiroideo medular avanzado.	11,1*	NOI	Sí
Pertuzumab	Cáncer de mama positivo al receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER-2).	6,1	NOI	Sí
Ziv-aflibercept	Terapia secundaria de cáncer colorectal metastásico, con FOLFIRI.	2,2	1,4	No
Enzalutamide	Terapia secundaria de cáncer de próstata resistente a la castración.	NOI	4,8	Sí
Regorafenib	Cáncer colorectal metastásico.	0,3	1,4	No
Carbozantinib	Carcinoma medular de tiroides avanzado.	7,2	NOI	Sí
Crizotinib	Cáncer pulmonar de células no pequeñas que expresa el gen <i>anaplastic lymphoma kinase</i> (ALK).	4,7	NOI	Sí

Fuente: Elaboración propia a partir de información de los autores de Fojo *et al.*⁽³⁷⁾.

*Estimado. NOI = No se pudo obtener información. ASCO = American Society of Clinical Oncology.

DISCUSIÓN

La industria farmacéutica afirma que la implementación de ensayos clínicos en América Latina fortalece la capacidad investigativa en las ciencias biomédicas y constituye una fuente importante de divisas para la región⁽⁶⁸⁾. Sin embargo, también presenta consecuencias negativas para la sustentabilidad financiera y la seguridad del mercado farmacéutico, así como para el bienestar de los participantes en las investigaciones.

Sustentabilidad y seguridad del mercado farmacéutico

Parece haber poca comunicación entre las unidades de investigación y desarrollo de las empresas farmacéuticas y sus responsables de comercialización de los productos finales. Los ensayos clínicos se tercerizan cuando los países cumplen con ciertos requisitos del patrocinador o de la organización de investigación por contrato que maneja el ensayo como, por ejemplo, la aprobación expeditiva de protocolos, contar con grandes centros urbanos con hospitales de buena calidad y una abundante cantidad de pacientes fáciles de reclutar⁽⁴⁾. Por otro lado, el registro y la comercialización de productos nuevos son decisiones basadas en las condiciones regulatorias de un país, la presencia de socios empresariales, la voluntad del sistema público de salud de incluir un producto en su listado de medicamentos, el número de pacientes que pueden afrontar el costo del tratamiento y las estimaciones de la rentabilidad del medicamento para la empresa.

Las agencias reguladoras latinoamericanas no rechazan autorizaciones de comercialización cuando el producto ya ha sido comercializado en países de alta vigilancia. El hecho de que la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos^(69,70,71,72,73,74,75,76,77) suelen aprobar NEM sin asegurarse de que sean más eficaces y/o más seguras que los tratamientos existentes⁽⁷⁸⁾ se traduce en la presencia de los mismos productos en América Latina,

más allá de cómo afecten la sustentabilidad financiera y la seguridad de los mercados correspondientes. Asimismo, los lineamientos éticos de Brasil exigen que todos los medicamentos testeados en el país se registren cuando hayan demostrado ser seguros y eficaces. Según la Resolução 446 de 2012 emitida por el Conselho Nacional de Saúde, “en el caso del desarrollo de nuevas drogas, una vez comprobadas su seguridad y eficacia, es obligatorio su registro en Brasil”⁽⁷⁹⁾. Sin embargo, al parecer ANVISA no está cumpliendo dicha regulación.

Como se ha demostrado, el precio de los productos comercializados es inaccesible para la gran mayoría de la población latinoamericana. Por definición, la inaccesibilidad económica implica que una persona o una familia no puede redistribuir recursos para obtener el producto. Esto también se está convirtiendo en un problema para los países de altos ingresos. Los médicos y las autoridades de salud en EE.UU. y el Reino Unido son reticentes a recetar y pagar medicamentos costosos que ofrecen pocas ventajas en comparación con alternativas más económicas con perfiles de seguridad y eficacia más conocidos^(80,81,82,83).

Los precios de los medicamentos no se relacionan con los costos de desarrollo de un producto^(84,85) y nuestros datos indican que los productores de medicamentos no están cumpliendo con las recomendaciones de la OMS de establecer precios según la riqueza del país o un sistema de niveles de precios⁽⁸⁶⁾. No hemos identificado artículos que aborden los diferenciales de precio entre países limítrofes de América Latina. Es necesario comprender mejor la razón por la cual el mismo medicamento representa una carga económica superior para los argentinos que para los brasileños, mexicanos o para los residentes de otros países latinoamericanos. Para explorar estas diferencias se requerirá un análisis detallado de todos los componentes que influyen en el establecimiento del precio en cada país, incluyendo el precio de venta del productor, los costos de transporte, los impuestos a la importación, el margen de beneficio para los distribuidores y dispensarios y los impuestos

a la venta, entre otros. Este análisis quizás demostraría que los gobiernos pueden adoptar políticas para mejorar la accesibilidad económica de las NEM, pero también probablemente pondría en relieve grandes diferencias en el precio de venta del productor, que suele basarse en la evaluación de la industria sobre cuánto está dispuesto a pagar cada país. En los países latinoamericanos, una mayor colaboración entre los responsables de la política farmacéutica y los expertos en modelos alternativos de compra podría llevar a mejores estructuras de precios para la región.

El proceso de judicialización descrito en la introducción puede fomentar que la industria farmacéutica mantenga precios altos, con la consecuencia agravada de exponer a los pacientes a NEM que, según los boletines independientes de medicamentos, no se deberían utilizar. Los pacientes y las asociaciones de pacientes latinoamericanos –con frecuencia apoyados económicamente por las empresas farmacéuticas innovadoras– demandan a sus gobiernos^(87,88,89,90,91) para obtener acceso a los tratamientos más nuevos, incluso los que no han sido incluidos en los formularios nacionales^(92,93,94). Los jueces tienden a basar sus decisiones en necesidades individuales en vez de prioridades sociales; si esta tendencia sigue, los programas de salud se verán en condiciones económicas muy difíciles y podrían entrar en bancarota^(95,96,97,98,99,100). Sin negar las dificultades, sería útil evaluar el umbral de accesibilidad económica de las NEM para el sector público de salud. Nuestra hipótesis es que la mayor parte de las NEM señaladas en este artículo no son económicamente accesibles para los ministerios de salud o los gobiernos centrales.

El bienestar de los participantes de los ensayos clínicos

Si los 26 productos incluidos en nuestro estudio para los cuales conseguimos información de eficacia y seguridad de fuentes independientes son una muestra representativa de las NEM probadas en América Latina, tenemos que concluir que los modelos actua-

les de investigación y desarrollo de las NEM tienen fallas. Hay que hacerse dos preguntas: 1) ¿los comités de ética protegieron de forma adecuada a los participantes en los ensayos clínicos, teniendo en cuenta que exponer de forma consciente a los sujetos constituiría una violación del principio ético de beneficencia?; y 2) ¿era necesario realizar los ensayos clínicos en población vulnerable, la cual, teniendo en cuenta los precios indicados, muy probablemente no se verá beneficiada por los nuevos descubrimientos?

El hecho de que un gran número de las NEM no añadieran valor terapéutico a los tratamientos existentes nos lleva a concluir que los pacientes en el brazo experimental del ensayo clínico estaban peores que si no hubiesen participado en el estudio y simplemente hubiesen recibido el tratamiento estándar. De modo similar, los pacientes incluidos en el brazo control, salvo aquellos que recibieron el mejor tratamiento disponible, también corrieron riesgos innecesarios, sobre todo si el ensayo se realizó con control de placebo o de no-inferioridad. Algunos de los riesgos se podrían haber potencialmente evitado si los patrocinadores de los ensayos, las agencias reguladoras y los comités de ética hubiesen realizado un análisis más profundo de los resultados de los estudios preclínicos y de las fases anteriores de los ensayos^(101,102) y si las NEM siempre se testearan comparándolas con el mejor tratamiento disponible.

Según el artículo 20 de la Declaración de Helsinki, las poblaciones vulnerables no se deberían incluir en ensayos clínicos cuando los productos se pueden testear en poblaciones no vulnerables⁽¹⁰³⁾. Los sujetos latinoamericanos que participan en los ensayos clínicos suelen tener un bajo nivel socioeconómico y escasa familiaridad con la investigación clínica y el conocimiento médico, por lo que, según algunos autores, se los debería considerar vulnerables^(104,105,106). Todos los productos incluidos en este estudio, salvo bedaquiline, que se usa en el tratamiento de tuberculosis multiresistente a los medicamentos, se podrían haber testeado en poblaciones no vulnerables.

Otra de las consecuencias adversas de realizar ensayos clínicos patrocinados por la industria que se debería explorar con mayor profundidad es cómo estos desplazan investigaciones que serían más relevantes para la región. Los incentivos ofrecidos a los investigadores principales, que incluyen pero no se limitan a remuneraciones, los alejan del desarrollo de otros productos importantes para la región, como tratamientos para el dengue, la malaria y la leishmaniasis, o de la urgente necesidad de desarrollar genéricos biológicos que podrían salvar vidas y ahorrar dinero^(107,108).

El cumplimiento de principios éticos y regulaciones

En un sistema de investigación y desarrollo quebrado, con ensayos clínicos innecesarios que no resultan en mejores terapias y que producen NEM inaccesibles económicamente tanto para el sector privado como para el sector público, algunos requisitos éticos, jurídicos y regulatorios diseñados para proteger a la población, irónicamente han tenido el efecto opuesto. Permitir la explotación de poblaciones vulnerables también ha tenido consecuencias negativas para la sustentabilidad y seguridad de los mercados farmacéuticos.

La mayoría de los lineamientos éticos, como los del *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)*⁽⁶⁾, la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos⁽¹⁰⁹⁾ o la Declaración de Helsinki⁽¹⁰³⁾ afirman que el acceso al tratamiento pos-ensayo tiene que estar asegurado. Según la Pauta 10 de CIOMS, que se refiere a la "Investigación en poblaciones y comunidades con recursos limitados":

Antes de realizar una investigación en una población o comunidad con recursos limitados, el patrocinador y el investigador deben hacer todos los esfuerzos para garantizar que:

- la investigación responde a las necesidades de salud y prioridades de la población o comunidad en que se realizará; y

- cualquier intervención o producto desarrollado, o conocimiento generado, estará disponible razonablemente para beneficio de aquella población o comunidad.⁽⁶⁾

El documento incluye también comentarios sobre las pautas. A continuación, reproducimos algunos aspectos claves del contenido del comentario sobre la Pauta 10:

[...] Esto es aplicable especialmente en investigaciones realizadas en países en los cuales los gobiernos carecen de recursos para poner ampliamente a disposición tales productos o beneficios. *Aun cuando un producto que será probado en un país particular tenga menor costo que el tratamiento estándar en otros países, el gobierno o los individuos en ese país pueden ser todavía incapaces de asumir su costo. Si el conocimiento obtenido a partir de la investigación en tal país es usado, primariamente, en beneficio de las poblaciones que pueden asumir el costo del producto probado, la investigación puede caracterizarse como explotadora y, por tanto, como no ética.*

[...] La negociación debiera cubrir la infraestructura de atención de salud requerida para el uso racional y seguro de la intervención, la posibilidad de autorización para su distribución y decisiones respecto a pagos, derechos de patentes, subsidios, tecnología y propiedad intelectual, así como costos de distribución, cuando esta información económica no sea de tipo comercial.

[...] *En general, si existe una buena razón para creer que es improbable que un producto desarrollado o un conocimiento generado por la investigación esté razonablemente disponible o se aplique para beneficio de la población de un país o comunidad anfitriones propuestos después del término del estudio, no es ético realizar la investigación en tal país o comunidad.*⁽⁶⁾ [cursivas añadidas]

A su vez, el artículo 15 de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, que trata del “Aprovechamiento compartido de los beneficios” de los ensayos clínicos, afirma que “los beneficios resultantes de toda investigación científica y sus aplicaciones deberían compartirse con la sociedad en su conjunto y en el seno de la comunidad internacional, en particular con los países en desarrollo”⁽¹⁰⁹⁾. Finalmente, el principio 22 de la Declaración de Helsinki señala que “en los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo”⁽¹⁰³⁾.

Sin embargo, en contraste con el comentario sobre la Pauta 10 de CIOMS, ni los patrocinadores, ni las agencias reguladoras, ni cualesquiera de los organismos que aprobaron las declaraciones éticas vinculadas a ensayos clínicos han propuesto acuerdos previos a los ensayos para asegurar que las NEM estén disponibles a precios razonables. Sin dichos mecanismos, los comités de ética y las agencias reguladoras aprueban la implementación de muchos ensayos clínicos que no se deberían autorizar, facilitando la violación del principio de justicia y la explotación de los participantes de los ensayos.

En enero de 2014 se publicó un nuevo “Marco de Consenso para la Colaboración Ética entre Organizaciones de Pacientes, Profesionales de la Salud y la Industria Farmacéutica”, cuyo punto 3 dice:

Investigación clínica. La promoción y apoyo del principio que toda investigación en sujetos humanos tiene que tener un propósito científico legítimo, intenciones de mejorar los resultados de salud y realizarse de forma ética...⁽¹¹⁰⁾

Si la industria quiere ser coherente con su propio consenso marco, y con principios éticos universalmente aceptados^(6,103,109) tendrá que:

- Incluir en los protocolos de los ensayos clínicos el precio proyectado de la NEM para que las agencias reguladoras y los comités de ética en investigación puedan tener en

cuenta la accesibilidad económica de la NEM antes de autorizar la investigación.

- Establecer un mecanismo para garantizar el registro y la disponibilidad de las NEM demostradamente seguras y eficaces en coordinación con las agencias reguladoras de los países en los que testean las NEM.
- Reconsiderar sus estrategias de investigación y comercialización para asegurar que las NEM añadan valor terapéutico al arsenal de tratamientos existentes, a un precio accesible.
- No patrocinar ensayos clínicos de no inferioridad, salvo que sean estrictamente necesarios.

Salvo que estas condiciones se cumplan, quizás sería mejor renunciar al cumplimiento del requisito de que las NEM estén disponibles en los países en los que fueron testeadas. Asimismo, dado que las agencias reguladoras de renombre son proclives a aprobar NEM que, según expertos farmacológicos independientes, no se deberían aprobar, las agencias reguladoras latinoamericanas quizá deberían repensar la vinculación entre sus autorizaciones de comercialización y las decisiones tomadas por las agencias reguladoras de alta vigilancia para utilizar, en cambio, la información ofrecida por los boletines independientes de medicamentos. Tomando en cuenta la falta de innovación verdadera, el retraso de la aprobación de las NEM hasta que se hagan disponibles las evaluaciones independientes no será perjudicial para los residentes de América Latina. Se podrían hacer excepciones para las NEM realmente innovadoras.

Limitaciones

Algunas revisiones de las NEM por parte de la FDA no especificaron qué ensayos eran pivotaes. Aunque reunimos información de los patrocinadores de los ensayos, podríamos haber incluido ensayos que técnicamente no se consideraron pivotaes. No pudimos evitar las mismas limitaciones que encontraron otros autores en el establecimiento de los umbrales de accesibilidad económica. Otros no pueden

fácilmente definir lo que un ser humano está dispuesto a sacrificar y los riesgos que está preparado para enfrentar; es una decisión personal que está fuertemente influenciada por valores personales y culturales.

Averiguar los precios de los medicamentos es complejo, y actualmente no hay una metodología estándar. En este momento, más allá de sus deficiencias, los observatorios nacionales probablemente sean las mejores fuentes de información que suelen basarse en la metodología de WHO-HAI. Las variaciones monetarias se suman a la complejidad de comparar información de precios entre países. Averiguamos los precios de los medicamentos en septiembre de 2014, pero los datos utilizados para determinar IMPC son de 2013. En este periodo de tiempo, algunas monedas se devaluaron mientras otras se revalorizaron.

Asimismo, en los países latinoamericanos incluidos en este estudio, los ingresos están muy mal distribuidos (Tabla 3). Si sacáramos los dos deciles más altos, el ingreso per cápita del resto de la población se vería dramáticamente reducido, hasta la mitad en muchos países, por lo que el umbral de accesibilidad económica debería ser más bajo.

La información sobre el registro y la comercialización de las NEM puede tener inexactitudes. Con la utilización de métodos de triangulación identificamos y corregimos algunos errores, pero otros pueden no haber sido detectados.

CONCLUSIONES

Este es el primer estudio que indaga en América Latina los beneficios de los ensayos clínicos no solo para los sujetos de los ensayos sino para los sistemas de salud y la salud de los ciudadanos.

Muchos de los productos testeados no están disponibles o su precio es inaccesible para la gran mayoría de los latinoamericanos, y solo algunos resultaron más eficaces para un grupo selecto de pacientes pero con efectos secundarios significativos. El equilibrio entre los beneficios y las consecuencias negativas

económicas y sanitarias de realizar ensayos clínicos en América Latina nos lleva a sugerir que el número de ensayos debería ser drásticamente reducido.

El modelo actual de investigación y desarrollo es muy cuestionado y quizá, hasta que se mejore el modelo, los ensayos clínicos solo se deberían realizar en los países en los que se radican las sedes centrales de las compañías que patrocinan los ensayos. Concluimos que:

1. Hay una necesidad urgente de determinar la accesibilidad económica de las NEM para el sector público. Dado que los precios de las NEM no se relacionan con los costos de investigación y desarrollo y de producción, la industria cuenta con márgenes amplios para establecer sus precios.
2. El riesgo que implica obligar a registrar y comercializar productos muy costosos, poniendo en peligro los presupuestos de los ministerios de salud sin mejorar la salud de los pacientes, es una razón para disminuir la implementación de ensayos clínicos en América Latina.
3. Es necesario fortalecer los comités de ética para que, en su evaluación de los ensayos clínicos, puedan prestar atención significativa a la accesibilidad económica y la pertinencia de la NEM.
4. Los productos incluidos en este estudio no respondieron a las necesidades terapéuticas de la región, y pueden desviar los recursos científicos que podrían abordar asuntos de mayor relevancia. Mientras los gobiernos dan la bienvenida a las inversiones que acompañan los ensayos provenientes del extranjero, es importante que documenten también sus implicancias.
5. Las agencias reguladoras de América Latina deberían utilizar la información de expertos y boletines independientes cuando evalúan el pedido de comercialización de las NEM. Se podrían establecer excepciones para las pocas NEM realmente innovadoras.
6. Es importante descubrir las razones de las diferencias de precio de los medicamentos entre los países de la región.

AGRADECIMIENTOS

Nos sentimos en deuda con todos los empleados de las agencias reguladoras y las industrias farmacéuticas que nos facilitaron el acceso a la información incluida en este artículo. No hubiese sido posible terminar nuestra tarea sin la colaboración de los expertos que nos ayudaron a confirmar el estado de registro y comercialización de algunas NEM: Martín Cañas (Argentina), Corina Bontempo Duca de Freitas (Brasil), Andrea Carolina Reyes Rojas y Oscar Andía (Colombia), Marvín Gómez (Costa Rica), Belén Mena (Ecuador), Rogelio Fernández (México), Alarico Rodríguez (Uruguay). Queremos agradecer también a Iain Chalmers, Donald Light, Pauline Rosenau y Bruno Schlemper Junior por sus comentarios a versiones anteriores de este documento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Express Scripts. Drug trend report [Internet]. 2010 [citado 10 may 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/kOSQvQ>.
- Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, Cairns CB, Harrington RA, Califf RM, Schulman K. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(8):816-823.
- Wenner DM. The social value of knowledge and international clinical research. *Developing World Bioethics*. 2015;15(2):76-84.
- Homedes N, Ugalde A. Globalization and clinical research in Latin America. In: Homedes N, Ugalde A, (eds). *Clinical trials in Latin America: where ethics and business clash*. Dordrecht: Springer; 2014. p 55-78.
- Durivage HJ, Bridges KD. Clinical trial metrics: Protocol performance and resource utilization from 14 cancer centers. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(Suppl 15):6557.
- Council for International Organizations of Medical Sciences. *International Ethical Guidelines for Biomedical Research involving human subjects*. Geneva: CIOMS; 2002.
- Vargas-Pélaez CM, Mattozo Rover MR, Leite SN, Rossi Buenaventura F, Rocha Farias M. Right to health, essential medicines, and lawsuits for access to medicines – A scoping study. *Social Science and Medicine* 2014;121:48-55.
- Homedes N, Ugalde A. Availability and affordability of new medicines in Latin American countries where pivotal clinical trials were conducted. *Bulletin of the World Health Organization*. 2015;93(10):674-683.
- Homedes N, Ugalde A. Health and ethical consequences of outsourcing pivotal clinical trials to Latin America: A cross-sectional, descriptive study. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157756.
- Homedes N, Ugalde A. Are private interests clouding the peer-review process of the WHO Bulletin?: A case study. *Accountability in Research*. 2016;23(5):309-317.
- Food and Drug Administration. 2011 novel drug [Internet]. FDA; 2012 [citado 10 may 2016]. Disponible en: <http://goo.gl/dPZ0tl>.
- Food and Drug Administration. Novel drug approvals for 2012 [Internet]. 2016 [citado 10 may 2016]. Disponible en: <http://goo.gl/OCd2Fk>.
- Drugs@FDA [Internet]. Silver Spring: Food and Drug Administration; 2015 [citado 15 may 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/aM8sbK>.
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. *Vademecum Nacional de Medicamentos* [Internet]. Buenos Aires: ANMAT; 2014 [citado 27 may 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/QIF6v4>.
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. *Listado oficial de medicamentos comercializados* [Internet]. Buenos Aires: ANMAT; 2014. Disponible en: <http://goo.gl/Gnrx0E>.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Listas de Preços de Medicamentos* [Internet]. Brasília: ANVISA; 2015 [citado 15 may 2015]. Disponible en: <http://tinyurl.com/nwe9go4>.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Medicamentos Analisados* [Internet]. Brasília: ANVISA; 2015 [citado 10 may 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/M2tnEf>.
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. *Consulta datos de productos* [Internet]. Bogotá: INVIMA; 2014 [citado 15 may 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/VhICMI>.
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. *Listado de entidades químicas con información no divulgada protegida según el Decreto 2085 de 2002* [Internet]. Bogotá: INVIMA; 2014 [citado 15 may 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/kY1vDu>.

20. Ministerio de Salud y Protección Social. Precios de Medicamentos - Circular 2 de 2012 Excel [Internet]. Bogotá: MINSALUD; 2013 [citado 15 may 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/WSaQ4C>.
21. Ministerio de Salud. Sistema de consulta de productos registrados [Internet]. Santiago: Instituto de Salud Pública de Chile; 2015 [citado 15 may 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/N0tVVJ>.
22. Precios de Remedios [Internet]. Chile [citado 18 ago 2014] Disponible en: <https://goo.gl/Z9Bt4A>.
23. Ministerio de Economía. Precios registrados de medicamentos con patente vigente [Internet]. México DF: Ministerio de Economía; 2014 [citado 15 may 2016]. Disponible en: <http://goo.gl/aiuznu>.
24. Precios de Remedios [Internet]. México [citado 8 sep 2014]. Disponible en: <https://goo.gl/rChQM1>.
25. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Catálogo de Productos Farmacéuticos [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2015 [citado 15 may 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/PIIS7W>.
26. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Módulo de Consulta de Precios [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2015 [citado 15 may 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/Z4FCts>.
27. Panamerican Health Organization. Health systems and social protection in health. In: PAHO. Health in the Americas. Washington DC: PAHO; 2012. p. 205-251.
28. The World Bank. GDP per capita (current US\$) [Internet]. c2016 [citado 10 may 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/MHMhCa>.
29. Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD Better Life Index [Internet]. c2016 [citado 10 may 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/GRI9QS>.
30. Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD Better Life Index: Income [Internet]. c2016 [citado 10 may 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/bVaDzi>.
31. Central Intelligence Agency. The world factbook [Internet]. 2015 [citado 10 may 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/IYZWO2>.
32. The World Bank. GINI index (World Bank estimate) [Internet]. c2016 [citado 10 may 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/uAt4tj>.
33. The World Bank. PovcalNet: an online analysis tool for global poverty monitoring [Internet]. c2016 [citado 10 may 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/XTNVMH>.
34. Niëns LM, Brouwer WBF. Measuring the affordability of medicines: importance and challenges. *Health Policy*. 2013;112:45-52.
35. Niëns LM, Van de Poel E, Ewen M, Laing R, Brouwer WBF. Practical measurements of affordability: an application to medicines. *Bulletin of the World Health Organization*. 2012;90:219-227.
36. O'Donnell O, van Doorslaer E, Wagstaff A, Lindelow M. Analyzing health equity using household survey data: a guide to techniques and their implementation [Internet]. Washington DC: World Bank; 2008 [citado 15 may 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/SSyar2>.
37. Fojo T, Mailankody S, Lo A. Unintended consequences of expensive cancer therapeutics –the pursuit of marginal indications and a me-to mentality that stifles innovation and creativity. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2014;140(12):1225-1236.
38. The World Bank. GDP per capita, PPP (constant 2011 international \$) [Internet]. c2016 [citado 10 may 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/AenKjw>.
39. Prescrire. Acliniidum: encore an atropinique inhale, peut être des effets cardiovasculaires. *Revue Prescrire*. 2013;33(259):654-655.
40. Prescrire. Aflibercept: Dégénérescence maculaire liée à l'âge: un autre anti-VEGF, sans plus. *Revue Prescrire*. 2013;33(353):170-173.
41. Prescrire. Apixaban et fibrillation auriculaire: Pas de preuves solides d'un progrès. *Revue Prescrire*. 2013;33(361):808-812.
42. Public Citizen. Emerging risks with new stroke prevention drugs. Worst Pills, Best Pills. Newsletter Articles; April 2013.
43. Prescrire. Axitinib: No better than sorafenib in kidney cancer. *Revue Prescrire*. 2013;22(143):262-263.
44. Public Citizen. Harming Tuberculosis Patients Instead of Helping Them? WorstPills, Best Pills. Newsletter Articles; February 2013.
45. Prescrire. Bélatacept: Greffes de rein, plus de risque qu'avec la ciclosporine. *Revue Prescrire*. 2012;32(341):179-182.
46. Prescrire. Bélimumab: Des risques d'immuno-dépression, sans efficacité tangible établie. *Revue Prescrire*. 2013;33(354):258-261.

47. Prescrire. Bosutinib: Leucémie myéloïde chronique en situation d'échec: toxicité importante. *Revue Prescrire*. 2014;34(363):10.
48. Prescrire. Crizotinib: Effets indésirables graves avérés mais efficacité mal cernée dans les cancers bronchiques. *Revue Prescrire*. 2013;33(357):498-501.
49. Prescrire. Stribild: deux nouvelles substances mais pas de progrès. *Revue Prescrire*. 2013;33(256):408-411.
50. Prescrire. Enzalutamide: une alternative à l'abiraterone, après échec du docétaxel. *Revue Prescrire*. 2014;34(367):330-334.
51. Public Citizen. Letter to FDA on Indacaterol Maleate (ArcaptaNeohaler) [Internet]. 16 mar 2011 [citado 15 may 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/Taobep>.
52. Prescrire. Ipilimumab: Immunostimulant à mieux évaluer dans le mélanome. *Revue Prescrire*. 2012;32(340):98-100.
53. Prescrire. Linagliptine: Non aux gliptines. *Revue Prescrire*. 2012;32(347):564-565.
54. Public Citizen. Diabetes drugs link to pancreas disease. Worst Pills, Best Pills. Newsletter Articles, August 2013.
55. Prescrire. Pasiréotide: Faute de mieux. *Revue Prescrire*. 2013;33(356):415-416.
56. Prescrire. Pérampanel - Fycompa®. Nième anticonvulsivant dans les épilepsies partielles, sans progrès. *Revue Prescrire*. 2014;34(365):171-172.
57. Prescrire. Pertuzumab: Un espoir à mieux évaluer pour certaines patientes atteintes de cancer du sein métastaté. *Revue Prescrire*. 2013;33(361):816-814.
58. Prescrire. Régorafénib: Cancer colorectal métastaté en échec: peut-être quelques semaines de survie en plus. *Revue Prescrire*. 2013;33(360):736-741.
59. Prescrire. Rilpivirine: En première ligne contre le HIV: l'éfavirenz est mieux connu. *Revue Prescrire*. 2012;32(345):494-497.
60. Prescrire. Anticoagulation après prothèse de hanche ou de genou: rivoraxaban pas mieux qu'énoxaparine. *Revue Prescrire*. 2009;29(314):926-927.
61. Prescrire. Roflumilast: Efficacité douteuse sur la BPCO, mais risques avérés. *Revue Prescrire*. 2012;32(343):328-333.
62. Prescrire. Telaprevir: Afterboceprevir, if necessary. *Revue Prescrire*. 2012;32(339):11-14.
63. Prescrire. Teriflunomide (Aubagio®): Sclérose en plaques: Seulement un métabolite du léflunomide. *Revue Prescrire*. 2014;34(373):808-812.
64. Prescrire. Le tériflunomide (Aubagio®) est commercialisé ou annoncé dans divers pays [Internet]. *Prescrire*; 2014 [citado 15 may 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/6JkDnp>.
65. Prescrire. Ticagrelor: syndromes coronariens aigus: pas d'emballement. *Revue Prescrire*. 2011;31(333):488-493.
66. Prescrire. Vandétanib: Trop dangereux dans les cancers médullaires de la thyroïde. *Revue Prescrire*. 2012;32(342):256-259.
67. Prescrire. Aflibercept - Zaltrap®: Cancer colorectal métastaté: au moins aussi mal toléré que le bevacizumab. *Revue Prescrire*. 2014;34(366):258.
68. Ugalde A, Homedes N. The regulatory framework and case studies from Argentina. In: Homedes N, Ugalde A, (eds). *Clinical trials in Latin America: Where ethics and business clash*. Dordrecht: Springer 2014. p. 79-114.
69. Naci H, Alexander W Carter AW, Mossialos E. Why drug development pipeline is not delivering better medicines. *BMJ*. 2015;351:h5542.
70. Goldacre B. *Bad Pharma: How drug companies mislead doctors and harm patients*. London: Fourth State; 2012.
71. Banzi R, Gerardi C, Bertele V, Garattini S. Approvals of drugs with uncertain benefit-risk profiles in Europe. *European Journal of Internal Medicine*. 2015;26(8):572-584.
72. Chalkidou K, Tunis S, Lopert R, Rochaix L, Sawicki PT, Nasser M, Xerri B. Comparative effectiveness research and evidence health policy: Experience from four countries. *Milbank Quarterly*. 2009;87(2):339-367.
73. Nicod E, Kanavos P. Commonalities and differences in HTA outcomes: A comparative analysis of five countries and implications for coverage decisions. *Health Policy*. 2012;108(2):167-177.
74. Prescrire. Évaluer le progrès thérapeutique: avec méthode, au service des patients. *Revue Prescrire*. 2015;35(382):565-569.
75. Garattini S, Chalmers I. Patients and the public deserve big changes in evaluation of drugs. *BMJ*. 2009;338:b1025.

76. Garattini S, Bertele V. Adjusting Europe's drug regulation to public health needs. *Lancet*. 2001;358(9275):64-67.
77. Light D, Lexchin J. The FDA's new clothes. *BMJ*. 2015;352:h4897.
78. Kim C, Prasad V. Strength of Validation for surrogate end points used in the US Food and Drug Administration's approval of oncology drugs. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016;91(6):713-725.
79. Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012 [Internet]. 2012 [citado 10 may 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/z0qZEL>.
80. Abboud C, Berman E, Cohen A, Cortes J, DeAngelo D, Deininger M, et al. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood*. 2013; 121(22):4439-4442.
81. Ward A, Neville S. Drug cost watchdog chief calls for honesty with public. *Financial Times* [Internet]. 22 ago 2014 [citado 10 may 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/jOkIBr>.
82. Werth B. A tale of two drugs. *MIT Technology Review* [Internet]. 22 oct 2013 [citado 10 may 2015]. Disponible en: <http://tinyurl.com/lnhmkfe>.
83. Steenhuisen J. FDA cancer chief says 'escalating' drug prices can't continue. *Reuters* [Internet]. *Health News*; 1 jun 2014 [citado 15 may 2015]. Disponible en: <http://tinyurl.com/hafwbd9>.
84. Evaluate Pharma. Budget-busters: the shift to high-priced innovator drugs in the USA [Internet]. September 2014 [citado 15 may 2015]. Disponible en: <http://tinyurl.com/mdgvv27>.
85. Light DW, Warburton R. Demythologizing the high costs of pharmaceutical research. *BioSocieties*. 2011;6(1):34-50.
86. Yadav P. Differential pricing for pharmaceuticals [Internet]. WHO; 2010 [citado 15 may 2015]. Disponible en: <http://tinyurl.com/h3hfpuw>.
87. Sant'Ana JMB, Pepe VLE, Osório-de-Castro CGS, Ventura M. Essential drugs and pharmaceutical care: reflection on the access to drugs through lawsuits in Brazil. *Pan American Journal of Public Health*. 2011;29(2):138-144.
88. Vieira FS, Lopes LC, Barberato-Filho S, Marques DC, Pepe VLE. Pharmaceutical services and judicial decisions: proposals to improve access and rational use of medicines. *Revista de Administração em Saúde*. 2010;12(47):79-86.
89. Chieffi AL, Barata RCB. Legal suits: pharmaceutical industry strategies to introduce new drugs in the Brazilian public health care system. *Revista de Saude Pública*. 2010;44(3):421-429.
90. Pepe VLE, de-Aragao-Figueiredo T, Simas L, Osorio-de-Castro CGS, Ventura M. Health litigation and new challenges in the management of pharmaceutical services. *Ciência & Saúde Colectiva*. 2010;15(5):2405-2414.
91. Biehl J, Amon JJ, Socal MP, Petryna A. Between the court and the clinic: lawsuits for medicines and the right to health in Brazil. *Health and Human Rights*. 2012;14(1):36-52.
92. Andrade EIG, Machado CD, Faleiros DR, Szuster DAC, Guerra-Jr AA, Silva GD, et al. The judicialization of healthcare and the pharmaceutical care national policy in Brazil: the clinic management and the medicalization of the justice. *Revista Médica de Minas Gerais*. 2008;18(Suppl 4):S46-S50.
93. Cubillos L, Escobar ML, Pavlovic S, Iunes R. Universal health coverage and litigation in Latin America. *Journal of Health Organisation and Management*. 2012;26(3):390-406.
94. Reveiz L, Chapman E, Torres R, Fitzgerald JF, Mendoza A, Bolis M, Salgado O. Right to health litigation in three Latin American countries: a systematic literature review. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2013;33(3):213-222.
95. Diniz D, Medeiros M, Schwartz IVD. Consequences of the judicialization of health policies: the cost of medicines and mucopolysaccharidosis. *Cadernos de Saúde Pública*. 2012;28(3):479-489.
96. Tanaka OY. Juridical process of drug prescription in the Brazilian public health system or the challenge to ensuring the constitutional right to drugs access. *Revista de Direito Sanitário*. 2008;9(1):139-143.
97. Norheim OF, Wilson BM. Health rights litigation and access to medicines: priority classification of successful cases from Costa Rica's Constitutional Chamber of the Supreme Court. *Health and Human Rights*. 2014;16(2):47-61.
98. Hogerzeil HV, Samson M, Vidal Casanovas J, Rahmani-Ocora. Is access to essential medicines as part of the fulfillment of the right to health enforceable through the courts? *Lancet*. 2006;368(9532):305-311.
99. Yamin AE, Parra-Vera O. Judicial protection of the right to health in Colombia: from social demands to individual claims to public debates. *Has-*

tings International and Comparative Law Review. 2010;33(2):101-129.

100. Bergallo P. Courts and social change: lessons from the struggle to universalize access to HIV/AIDS treatment in Argentina. *Texas Law Review*. 2011;89(7):1611-1614.

101. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, Schacht A. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010;9:203-204.

102. Wokasch M. What really drives drug development inefficiencies-Part 1. *Multi Briefs: Exclusive* [Internet]. 5 may 2014 [citado 15 may 2015]. Disponible en: <http://tinyurl.com/hvy5mn8>.

103. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Humans. *JAMA* 2013;310(20):2191-2194.

104. Okpechi IG, Swanepoel CR, Venter F. Access to medications and conducting clinical trials in LMICs. *Nature Reviews Nephrology*. 2015;11(3):189-194.

105. Pourriex C. Ética de la investigación frente a intereses empresariales en la industria farmacéutica: Un caso en Argentina. *Revista Redbioética UNESCO*. 2014;5(10):94-99.

106. Verástegui EL. Consenting of the vulnerable: the informed consent procedure in advanced cancer patients in Mexico. *BMC Medical Ethics*. 2006;7:13.

107. ABIA, Alianza LAC, AIDAN, CIMUM, et al. Es el momento de actuar: aseguren el acceso a pro-

ductos bio-terapéuticos asequibles. Declaración de la Sociedad Civil para pre-ICDRA e ICDRA. *Boletín Fármacos*. 2014;117(4):81-82.

108. Colombia. Carta abierta al Señor Presidente de la República de Colombia Doctor Juan Manuel Santos Calderón, 5 de septiembre de 2014. *Boletín Fármacos*. 2014;117(4):91-92.

109. UNESCO. Universal Declaration on Bioethics and Human Rights [Internet]. 19 oct 2005 [citado 15 may 2015]. Disponible en: <http://tinyurl.com/39a6c9n>.

110. International Alliance of Patients' Organizations, International Council of Nurses, IFPMA, International Pharmaceutical Federation, World Medical Association. Consensus framework for ethical collaboration between patients' organisations, healthcare professionals and the pharmaceutical industry [Internet]. 2014 [citado 15 may 2015]. Disponible en: <http://tinyurl.com/htsq5nb>.

NOTAS FINALES

[a] Los ensayos pivotaes son los que se incluyen en las solicitudes de autorización para la comercialización o en los documentos de aprobación de nuevas drogas (*new drug approvals*) que se envían a las agencias regulatorias.

[b] Este texto corresponde a la versión original de un artículo que fue dividido en dos y publicado por los mismos autores en el *Bulletin of the World Health Organization*⁽⁸⁾ y en *PLoS One*⁽⁹⁾. Las razones por las cuales se produjo esta división se explican en *Accountability in research policies and quality assurance*⁽¹⁰⁾.

FORMA DE CITAR

Homedes N, Ugalde A. Ensayos clínicos en América Latina: implicancias para la sustentabilidad y seguridad de los mercados farmacéuticos y el bienestar de los sujetos. *Salud Colectiva*. 2016;12(3):317-345. doi: 10.18294/sc.2016.1073

Recibido: 7 de junio de 2016 | Aprobado: 15 de agosto de 2016



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional. Reconocimiento — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio, se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.

<http://dx.doi.org/10.18294/sc.2016.1073>

Este artículo fue traducido del inglés por Vanessa Di Cecco.