



ARTÍCULO ESPECIAL

Ensayos clínicos en enfermedades raras financiados por los participantes



Rafael Dal-Ré^{a,*}, Francesc Palau^{b,c,d,e}, Encarna Guillén-Navarro^{e,f} y Carmen Ayuso^{e,g}

^a Unidad de Epidemiología, Instituto de Investigación Sanitaria,

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, IIS-UAM, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Genética y Molecular, Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER), Hospital Sant Joan de Déu,

Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

^c Institut Clínic de Medicina i Dermatologia, Hospital Clínic, Barcelona, España

^d Unidad de Pediatría, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^e CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Madrid, España

^f Sección de Genética Médica, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, Murcia, España

^g Departamento de Genética y Genómica, Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, IIS-UAM, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 12 de febrero de 2020; aceptado el 28 de marzo de 2020

Disponible en Internet el 1 de junio de 2020

PALABRAS CLAVE

Microfinanciación;
Micromecenazgo;
Ensayos clínicos;
Autofinanciación;
Enfermedades raras;
Medicamentos
huérfanos

Resumen El desarrollo de medicamentos para ciertas enfermedades raras puede verse truncado por la falta de financiación. En estos casos, en ocasiones, los propios pacientes —o sus familiares— financian el ensayo clínico en el que recibirán el medicamento experimental. Hay 3 modelos de autofinanciación: 2 de ellos, «pagar por probar» y «pagar por participar», ya se han puesto en práctica; el tercero, el modelo «plutocrático», que ha sido recientemente planteado, es, hasta la fecha, un modelo teórico. En este trabajo se repasan los beneficios y riesgos científicos, sociales y éticos de los 2 modelos de investigación clínica: «pagar por participar» y el modelo «plutocrático». Una manera frecuente de poder autofinanciar estos ensayos clínicos es la obtención de fondos por micromecenazgo. Los aspectos más controvertidos de esta modalidad de financiación también son abordados en este trabajo desde diversas perspectivas. Por último, se plantea un escenario futuro que permitiera en nuestro país la puesta en marcha de estos ensayos clínicos autofinanciados mediante el modelo plutocrático.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Rafael.dalre@quironsalud.es (R. Dal-Ré).

KEYWORDS

Crowdfunding;
Clinical trials;
Self-funded;
Patient-funded;
Rare diseases;
Orphan drugs

Participant-funded clinical trials on rare diseases

Abstract The development of medicines for certain rare diseases can be frustrated by lack of funding. In certain cases the patients themselves, or their relatives, occasionally fund the clinical trial in which they will be treated with the investigational medicine. There are 3 models of self-funded research: 2 of them, “pay to try” and “pay to participate”, have already been put into practice. The third, the “plutocratic” proposal, which has been recently put forward is still a theoretical model. In this work the scientific, social and ethical benefits and risks of the 2 clinical research models, “pay to participate” and the “plutocratic” proposal, are reviewed. Patient-funded clinical trials are frequently performed through crowdfunding. The most controversial aspects of this funding modality are also addressed in this article from several perspectives. Finally, a future scenario that would allow the launching of self-funded clinical trials in Spain by the “plutocratic” proposal is proposed.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Hace unos meses, la prensa mundial^{1,2} se hizo eco de un ensayo clínico realizado en los EE. UU. con Mila, una niña de 6 años afectada de una variante genética de la enfermedad de Batten, enfermedad rara, neurodegenerativa, hereditaria y mortal³. Lo excepcional no es que se realizara un ensayo en un solo paciente, diseño conocido y utilizado desde hace décadas⁴, sino que el tratamiento (un oligonucleótido antisentido administrado por vía intratecal³) se desarrolló y se administró en un tiempo récord —en poco más de un año desde el diagnóstico clínico— y que fue posible gracias a la financiación obtenida por los padres a través del micromecenazgo o microfinanciación (*crowdfunding*). Pero, ¿es la financiación por parte de los participantes una vía adecuada para poder realizar ensayos clínicos que no cuentan con otro tipo de soporte económico? ¿Sería legalmente posible llevarlos a cabo en España? ¿Es éticamente aceptable? Y el micromecenazgo, ¿es una alternativa válida que no interfiere con el sistema actual de desarrollo de nuevos medicamentos?

El ensayo mencionado más arriba siguió la normativa americana de uso expandido de un medicamento en investigación y, tras el consentimiento informado de los padres, se obtuvo la correspondiente aprobación de la agencia reguladora (FDA)³. En España —y en la UE—, la regulación obligaría a los investigadores a presentar una solicitud de ensayo clínico, lo que muy probablemente hubiese conllevado un procedimiento mucho más prolongado, con el consiguiente perjuicio para la situación clínica y pronóstico de Mila. En principio, no se podría utilizar el procedimiento del uso compasivo para medicamentos en investigación, pues en casos como el que nos ocupa el medicamento no cumpliría ninguno de los 2 supuestos que la regulación contempla: que esté siendo sometido a ensayos clínicos o que se haya solicitado una autorización de comercialización de medicamento⁵.

No cabe duda de que es excepcional que los pacientes financien el ensayo en el que participan. Lo habitual es que sean las agencias financiadoras públicas, la industria, las organizaciones benéficas y las fundaciones sin ánimo de lucro las fuentes de financiación de los ensayos clínicos. La posibilidad de que pacientes con enfermedades raras financien su acceso a un tratamiento experimental, al que de otra manera no tendrían acceso, plantea una serie de dudas

éticas que hay que abordar, por mucho que, en el caso de Mila, se considere que todo transcurrió de forma correcta en un avance sobresaliente de la investigación médica actual.

A continuación, se tratará sobre la financiación de los ensayos clínicos por parte de los pacientes que participan en ellos (autofinanciación) y no de la financiación de los ensayos por asociaciones de pacientes en los que quienes participan *de facto* no son quienes los soportan económicamente. De estos últimos, tenemos ejemplos en España como el ensayo con propranolol (EU-CTR 2014-003671-30), financiado y promovido por la Alianza Española de Familias de von Hippel-Lindau —que recaudó los fondos a través de lotería de Navidad, torneos benéficos y solicitudes de subvenciones (Sra. Susi Martínez, comunicación personal)— ya concluido; o la participación española de la Fundación Stop Sanfilippo —perteneciente a la Alianza Global de Fundaciones Sanfilippo— para recaudar hasta casi 14 millones de dólares que permitieran la realización de un ensayo clínico de fase 1/2 de terapia génica (NCT02716246) promovido por Abeona Therapeutics, y que también se está realizando en varios países⁶.

Ensayos clínicos autofinanciados por los participantes

La autofinanciación de los ensayos clínicos por los pacientes que participaban en los mismos se inició en la década de 1980 en los EE. UU. (tabla 1). Un problema adicional y, desde luego, de relevancia, es que los ensayos autofinanciados por los participantes se incluyen en registros como ClinicalTrials.gov —registro público perteneciente a los Institutos Nacionales de la Salud de los EE. UU.—, por lo que los pacientes tienen acceso libre a la información, que no siempre se refiere a ensayos de calidad¹⁰.

Los tratamientos con células madre son especialmente «atractivos» para la realización de ensayos autofinanciados, pues en ciertos países (como los EE. UU.) la regulación de este tipo de ensayo es menos estricta que la de los ensayos con otros tipos de terapias reguladas. Esto, sin embargo, no

Tabla 1 Algunos ejemplos de autofinanciación de ensayos clínicos por los participantes

En 1985, en Tennessee (EE. UU.), una compañía privada realizó ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales en pacientes oncológicos que tuvieron que pagar 35.000 dólares para participar ⁷
Recientemente, en Florida (EE. UU.) se ha propuesto que los pacientes para prevenir el envejecimiento pagasen hasta 285.000 dólares para participar en un ensayo en el que recibirían transfusiones de sangre de personas jóvenes ⁸
En Panamá, se ha incluido a 20 niños con trastorno del espectro autista en un ensayo con células madre tras pagar 7.200 dólares ⁸
En México, pacientes de esclerosis lateral amiotrófica pagaron hasta 18.000 dólares para participar en un ensayo clínico que estudiaba un tratamiento de células CD133+, aunque hubo pacientes que participaron gratuitamente ⁷ ; en otro ensayo, cada participante pagó 30.000 dólares para recibir tratamiento con células madre neuronales como terapia del daño cerebral asociado a ictus ⁹

ocurre en España (ni en la UE) en donde los ensayos clínicos con terapias avanzadas (las que usan células madre es un tipo de ellas) están sujetos a la misma regulación que la de los ensayos con el resto de medicamentos, con unas salvaguardas añadidas^{11,12}.

Si bien la autofinanciación de los ensayos clínicos tiene ya cierto recorrido en el tiempo, hacerlo mediante microfinanciación es relativamente reciente¹³. Como se verá más adelante, los ensayos clínicos autofinanciados a través de micromecenazgo pueden ser de varias modalidades, como la debida exclusivamente a la solidaridad de muchas personas o a un sistema mixto en el que a aquella se le añade, por ejemplo, la contribución importante de un paciente interesado en participar.

Modelos de acceso a medicamentos experimentales por autofinanciación de los participantes

Se distinguen 3 tipos de acceso a medicación experimental autofinanciada por el paciente: «pagar por probar» (*pay to try*), «pagar por participar» (*pay to play*, *pay to participate*) y la «propuesta plutocrática». Hay que resaltar que estos modelos son factibles en las primeras fases de desarrollo de un medicamento (fases 1 y 2 a —esta última, de prueba de concepto—), cuando los donantes tienen la certeza de que van a ser tratados con el medicamento experimental. Es difícil imaginar que un paciente vaya a pagar por participar en un ensayo en el que pueda recibir placebo. Los 3 modelos se fundamentan en la libertad individual que, bajo la propia autonomía del paciente, debe poder comprometerse a un intercambio libre de bienes, asumiendo que este es voluntario e informado: el paciente accede al medicamento experimental y el investigador a una financiación que permita la realización de la investigación¹⁴. Todo esto es particularmente relevante para pacientes de ciertas enfermedades ultrarraras (las que tienen en Europa una prevalencia < 1/50.000 habitantes¹¹), para quienes el desarrollo de tratamientos está, en muchas ocasiones, comprometido por falta de financiación.

«Pagar por probar»

En esta modalidad, el paciente paga su acceso al medicamento experimental a través del uso compasivo; no es, por tanto, un ensayo clínico habitual, si bien, en el caso de

Mila, la niña afectada de una variante genética de la enfermedad de Batten, los investigadores lo consideraron desde el punto de vista científico como un ensayo de «n=1»³. En este modelo se suelen tratar uno o muy pocos pacientes, por lo que suelen tener que pagar cantidades muy elevadas de dinero¹⁴. Al no ser considerado en los EE. UU. como un ensayo clínico, el protocolo de administración no tuvo que ser aprobado por un comité de ética de la investigación: esto fue lo que ocurrió en el caso de Mila, siendo el presidente del comité del centro hospitalario quien dio el visto bueno al procedimiento³.

«Pagar por participar»

En la modalidad de «pagar por participar», cada participante en el ensayo clínico paga una cantidad de dinero, generalmente alta. Los aspectos positivos y negativos de este modelo se resumen en la [tabla 2](#). Hay quienes entienden que los ensayos clínicos autofinanciados mediante el modelo «pagar por participar» son de poca calidad científica —con problemas que se plantean desde la selección sesgada de pacientes hasta la difícil interpretación de los resultados por ausencia de grupo control— y de cuestionable bondad ética —esencialmente el valor social y la justa selección de participantes^{7,15}—. De hecho, hay quienes sostienen que este modelo de autofinanciación de ensayos clínicos debe prohibirse¹⁵. Esta forma de pensar se ve favorecida porque en los EE. UU. se llevan a cabo ensayos clínicos que en la UE estarían proscritos. Así, por ejemplo, si la investigación se realiza con células madre en clínicas privadas, sin fondos públicos y sin que se pretenda obtener la autorización de comercialización por la FDA, no se necesita que el protocolo del ensayo lo apruebe un comité de ética de la investigación⁹ —situación que no es admisible en Europa—. En los EE. UU., hay comités de ética de la investigación comerciales —desconocidos en Europa— que han aprobado ensayos con un variado grado de rigor¹⁰. Dicho esto, es claro que si se cumplen adecuadamente los aspectos científicos y éticos, como ocurre con la aplicación de la regulación europea, no tendría sentido prohibir los ensayos autofinanciados mediante la modalidad «pagar por participar»^{14,16,17}.

«Propuesta plutocrática»

La «propuesta plutocrática»²¹ viene a solucionar la práctica totalidad de los problemas de la modalidad «pagar por

Tabla 2 Aspectos éticos y científicos positivos y negativos del modelo «pagar por participar» para la realización de ensayos clínicos autofinanciados por los participantes

Aspectos positivos

- a) Aceleración de la traslación de la investigación básica y preclínica a la investigación clínica
- b) Empoderamiento de los pacientes
- c) Máximo compromiso del paciente con el ensayo (es esperable que cumpla con todos los procedimientos y visitas que se programen)
- d) Valor social del ensayo: se realizará una investigación de cuyos resultados se beneficiarán otros pacientes (si está bien diseñado, se realiza de forma rigurosa y los resultados se hacen públicos)
- e) Certeza de que el consentimiento será informado: plena confianza de la voluntariedad del participante. Se admite la competencia para otorgar un consentimiento válido en pacientes que puedan estar desesperados (esto se admite sin problemas en, por ejemplo, pacientes oncológicos que participan en ensayos de fase 1)
- f) Justificación para que sean los ricos quienes se expongan a los riesgos de la terapia experimental, si los más desfavorecidos acabarán beneficiándose de los resultados (dado que la posibilidad de obtener beneficio terapéutico es remota —así, solo el 10% de los medicamentos que inician la fase 1 acaban siendo autorizados¹⁹—)

Aspectos negativos

- a) Que los pacientes sean simultáneamente donantes y participantes plantea potenciales conflictos de intereses: aquellos pueden imponer características en el diseño del ensayo, por ejemplo, que no sea comparativo o influir en los criterios de elegibilidad o presionar a los investigadores para no retirar del ensayo a participantes que no responden adecuadamente o no informar sobre eventos adversos del medicamento experimental
- b) El riesgo de explotación del participante, bien porque tenga falsas expectativas con la medicación experimental, de modo que hay más posibilidades de que se presente el equívoco terapéutico²⁰, bien porque no se ofrezca al participante suficiente beneficio potencial (algo que casi siempre está presente)
- c) Los pacientes desesperados pueden sentirse presionados para pagar para participar, por lo que su voluntariedad quedaría en entredicho y, además, estar dispuestos a aceptar riesgos sustanciales
- d) No se cumpliría el principio de justicia, por el que la selección de los participantes —y la distribución de beneficios y riesgos— debe realizarse entre los que se pueden beneficiar de la investigación y basarse en unos criterios de elegibilidad adecuados —que permitan la generalización de los resultados— y no en la capacidad de pagar de aquellos
- e) Este modelo prioriza las necesidades de investigación de los ricos y sus enfermedades, y no de la sociedad en su conjunto

Fuente: Sipp⁷, Wenner et al.⁹, King y Ballantine¹⁴, Emmanuel et al.¹⁵, Shaw et al.¹⁶, Fernandez Lynch y Joffe¹⁷, y MacPherson y Kimmelman¹⁸.

participar». Sin embargo, ha tenido una ínfima trascendencia, quizás porque ha transcurrido poco tiempo desde que fue propuesto en 2017 y porque su implementación es muy compleja.

En la «propuesta plutocrática», al donante se le ofrece la posibilidad —pero no la certeza— de participar en un ensayo clínico, pudiendo transferir esta posibilidad a un tercero (familiar, amigo o desconocido); además, la eventual participación en el ensayo tendrá lugar en el plazo de 2 o 3 años desde la donación —o incluso quizás más si se requiere el desarrollo de, por ejemplo, vectores para terapia génica—. Estas 2 características la distinguen de los 2 modelos anteriores, que sí ofrecían al donante la seguridad de recibir el medicamento experimental en un tiempo reducido. El correcto funcionamiento de este modelo requiere el concurso de una «agencia externa» que actúe de intermediario entre el paciente/donante y los investigadores, que vele por la calidad ético-científica de los ensayos propuestos y asegure la financiación de estos²¹. Las principales características de este modelo se recogen en la [tabla 3](#). Además de ser un modelo orientado para el reposicionamiento terapéutico de medicamentos conocidos, también lo podría ser para terapia génica de sustitución, terapias moleculares o de edición genética que, previsiblemente, solo requerirían de una o muy pocas administraciones.

En la [tabla 4](#) se recogen los 3 principios éticos básicos que deben cumplir las investigaciones con seres humanos²² y hasta qué punto las cumplen los modelos «pagar por participar» y el «modelo plutocrático».

El micromecenazgo para la autofinanciación de ensayos clínicos por los participantes

Hasta aquí se han contestado las 3 primeras preguntas que se formularon al principio del artículo. Queda por responder la cuarta: ¿es el micromecenazgo una alternativa válida que no interfiere con el sistema actual de desarrollo de nuevos medicamentos?

El micromecenazgo de proyectos de investigación médica se ha orientado especialmente a oncología y a las enfermedades raras, incluyendo investigación básica, y estudios genómicos, preclínicos y clínicos, a través de plataformas en Internet^{23,24}. Estas son generalmente de origen estadounidense, pero algunas son ya internacionales como GoFundMe —la plataforma más grande del mundo—, que opera en 20 países, entre ellos España desde 2017, siendo las campañas relacionadas con la salud las más importantes en todos los países²⁵. La mayor parte de estas plataformas son compañías con ánimo de lucro, que suelen cobrar el 5% de comisión y

Tabla 3 Principales características y ventajas de la propuesta plutocrática^a como modelo de autofinanciación de ensayos clínicos por los participantes afectados de enfermedades raras**Características**

1. Modelo solo aplicable para ensayos clínicos de fases tempranas de desarrollo, no comparativos (fases 1 y 2 a), y especialmente orientado para el reposicionamiento de medicamentos ya comercializados para otras indicaciones (conocido como «reposicionamiento terapéutico»)
2. Para ensayos clínicos cuyo inicio se demoraría 2 o 3 años desde la identificación del medicamento y desde el comienzo de la recepción de donaciones por parte de potenciales participantes. Este tiempo es necesario para completar los estudios necesarios que conduzcan a la autorización del ensayo y para producir las muestras del medicamento necesarias para completarlo. Al donante, pues, se le exige un compromiso a largo plazo con el ensayo, por lo que aquel deberá tener una esperanza de vida de, al menos, 3 años
3. Deberá participar activamente una agencia externa que actuaría de intermediario entre el paciente y el equipo de investigación. Además:
 - a) Mantendría una base de datos de medicamentos potencialmente útiles que puedan ser investigados en ensayos clínicos. La base de datos sería de acceso público y gratuito
 - b) Sería responsable de revisar la idoneidad de las propuestas de ensayos clínicos de los investigadores
 - c) Sería responsable de asegurar que el ensayo cumple con las preceptivas autorizaciones ético-administrativas
 - d) Aseguraría la financiación completa del ensayo
 - e) Aseguraría la publicación de los resultados del ensayo
4. Una vez que todo lo anterior se ha cumplido, se invitará a los donantes a participar en el ensayo. Esto solo se producirá si cumplen los criterios de selección del ensayo clínico

Ventajas

1. Los pacientes no entran en contacto directo con los investigadores hasta el inicio del ensayo clínico. Este hecho minimiza la posibilidad de explotación de los participantes
2. La agencia externa actuaría como garante para el donante y para el investigador. Al donante le garantiza que el ensayo, de realizarse, será ética y científicamente correcto; al investigador le asegura la solvencia económica del proyecto
3. La agencia externa sería la responsable de acordar con los investigadores los criterios de selección de los participantes a incluir en el ensayo. Estos no tendrían papel alguno en esto
4. Los donantes entregarían la totalidad de la cantidad de dinero requerida cuando se comprometen a participar, es decir, varios años antes del posible inicio del ensayo, cuando todavía pueden presentarse otras alternativas terapéuticas. Los donantes, por tanto, no se encontrarían en una situación desesperada por su cuadro clínico. La donación quedaría en manos de la agencia externa, incluso si el donante no pudiese ser incluido en el ensayo o si falleciese antes de que este se iniciase
5. Las donaciones recibidas servirían para pagar todas las actividades del ensayo, desde las derivadas del proceso de obtención de la autorización ético-administrativa y la producción de las muestras del medicamento, hasta la participación de pacientes que no pudiesen pagar cantidad alguna para participar. Se considera éticamente aceptable que hasta la mitad de los participantes fuesen donantes

^a Plutocracia: situación en la que los ricos ejercen su preponderancia en el gobierno del Estado (Diccionario de la Lengua Española; Real Academia Española).
Fuente: Masters y Nutt²¹.

algo más del 3% de transacción por donativo. Como estas plataformas no tienen ningún control sobre quienes promueven las campañas ni en sus objetivos, plantean problemas de diversa índole. El mayor (y, en ocasiones, más llamativo) problema de las campañas relacionadas con la salud es el fraude: recaudar fondos para terapias ineficaces y potencialmente dañinas^{26,27}.

El micromecenazgo en la biomedicina

Un reciente estudio identificó 16 plataformas en los EE. UU. dedicadas en exclusiva a recaudar donaciones para proyectos relacionados con la salud, 5 en Europa (una en España: Funds4Research) y una en Australia²⁸. Además, en nuestro país, y dedicada a la ciencia en general, la plataforma pública Precipita de la FECYT es de obligada mención. A través de Precipita, por ejemplo, recaudan donaciones para el estudio del posible efecto del 5-fluorouracilo en la esclerosis lateral amiotrófica los investigadores del grupo Lagenbio

de la Universidad de Zaragoza²⁹. Hay también diversas iniciativas nacionales —como, por ejemplo, Stop-FA, para la investigación de la ataxia de Friedreich³⁰— o incluidas en proyectos internacionales —como Apoyodravet, englobada en la Red Internacional de Investigación del Síndrome de Dravet y Epilepsia Refractaria³¹—, que utilizan el micromecenazgo para poder realizar diversos programas científicos. El éxito en la recaudación por donativos de las campañas de microfinanciación para investigaciones médicas se fundamenta en gran medida en que los investigadores tengan una amplia red de contactos personales o profesionales, y en la participación de las redes sociales: cada tuit o retuit adicional aumenta la tasa de éxito de la campaña en un punto porcentual³².

Un análisis de 13 campañas de microfinanciación de ensayos clínicos mostró que 8 alcanzaron sus objetivos de recaudación; 5 (de las 8) eran para ensayos piloto o de fase 1; la mayor parte de las campañas exitosas contaron con financiación mixta, es decir, con financiación de otras fuentes

Tabla 4 Informe Belmont: principios éticos básicos en la investigación con seres humanos y su aplicación en los ensayos clínicos autofinanciados^a

Principio	Informe Belmont	Modelos de autofinanciación	
	Cómo se aplica	«Pagar por participar»	«Propuesta plutocrática»
Autonomía	Consentimiento informado	Cumple ^b	Cumple
Beneficencia	Evaluación de beneficios y riesgos	Cumple (hasta donde es posible ^c)	Cumple (hasta donde es posible ^c)
Justicia	Selección de los participantes	No cumple ^d	Cumple ^e

^a La correcta interpretación del contenido de esta tabla se podrá hacer con la lectura del texto y del contenido de las tablas 2 y 3.

^b Los investigadores deberán tener especial cuidado con la información que se otorga al participante para evitar el equívoco terapéutico²⁰.

^c Depende del estado del conocimiento del medicamento experimental pero, en general, aquel será limitado.

^d Son solo los pacientes que pueden pagar el tratamiento experimental quienes pueden participar en el ensayo y recibir el medicamento en investigación.

^e Solo pagan los pacientes que pueden hacerlo, pero esto no les asegura que —años más tarde— vayan a recibir el tratamiento experimental permitiéndose, en el futuro, una participación abierta.

Fuente: The Belmont Report²².

Tabla 5 Beneficios y riesgos del micromecenazgo en la investigación médica, especialmente orientada a las enfermedades raras

Beneficios

1. La ciudadanía se ocupa y participa de la agenda científica
2. Aumenta el número de donantes
3. Dirige la atención y la financiación a la investigación médica en áreas con poco o nulo soporte económico (como el caso de ciertas enfermedades ultrarraras)
4. Subraya las limitaciones del sistema actual de financiación en salud al ocuparse, de forma parcial, del vacío dejado por la financiación pública y privada
5. Los patrocinadores pueden hacer responsables a los investigadores y participar en el progreso de la investigación

Riesgos

1. La sociedad difícilmente es capaz de elegir de forma eficiente los proyectos de alta prioridad para la salud pública. La asignación de los recursos sanitarios se altera de forma que, en los ensayos clínicos, la necesidad médica pasa a un segundo plano detrás de la capacidad de pagar
2. Los proyectos pueden no ser financiados según su valor científico
3. Los objetivos a largo plazo se pueden ver sustituidos por los objetivos a corto plazo
4. La falta de transparencia puede impedir asegurar la pública rendición de cuentas
5. Riesgo de fraude. La supervisión de la información que se facilita es casi inexistente, pudiendo ser fraudulenta
6. Una alta tasa requerida por las plataformas (comerciales) —que suele ser del 5% de la cantidad recaudada— puede hacer del micromecenazgo un método ineficiente
7. El micromecenazgo de **ensayos clínicos** por los participantes presenta problemas éticos: la privacidad (se suele dar mucha información personal y médica para maximizar las donaciones); la inequidad (la microfinanciación es más exitosa entre personas que tienen buenas conexiones sociales, habilidades en la mercadotecnia por Internet y en la comunicación, lo que puede perpetuar los sistemas sanitarios con deficiencias en equidad); la voluntariedad del consentimiento informado del paciente puede verse comprometido por la presión externa que ejerce el micromecenazgo; puede incentivar a los investigadores a incluir un número mayor de pacientes de los necesarios para el objetivo propuesto; los participantes pueden tener excesivas esperanzas en la terapia a ensayar

Fuente: Wenner et al.⁹, Renwick y Mossialos²³, Dragojlovic y Lynd²⁴, Aleksina et al.³², Dressler y Kelly³⁴, Snyder et al.³⁵, Kenworthy et al.³⁶, y del Salvio.³⁷

además del micromecenazgo³³. Los beneficios y los riesgos de la microfinanciación para la investigación sanitaria se resumen en la tabla 5. En la tabla 6 se mencionan algunos datos de interés sobre las campañas de microfinanciación en biomedicina.

El micromecenazgo en el desarrollo clínico de nuevos medicamentos huérfanos

Hay que tener en cuenta que el micromecenazgo introduce normas de mercado en los países con sistemas públicos

Tabla 6 Datos sobre el uso de campañas de microfinanciación en biomedicina

Dos análisis de las campañas relacionadas con la salud de GoFundMe mostraron que en los EE. UU. la recaudación media fue de unos 3.000-3.700 dólares, alcanzando solo el 41% de las cantidades solicitadas^{36,38}. El interesado, los padres o los familiares cercanos son quienes organizan el 52% de las campañas³⁶. Cabe resaltar las campañas organizadas por familiares o amigos de los pacientes, generalmente a través de fundaciones *ad hoc*, que se acompañan de una gran presión mediática. Aquí destacarían los casos de Mila —niña afectada de una variante genética de la enfermedad de Batten³—, que recaudó 3 millones de dólares, y el de Charlie Gard —un bebé inglés en situación terminal afectado de encefalomiopatía por depleción de ADN mitocondrial— que consiguió 1,7 millones de dólares, ambos casos a través de la plataforma GoFundMe^{1,34}. Un caso de financiación mixta fue el que recaudó 2,2 millones de dólares para un ensayo de fase 1/2 para pacientes con cáncer pancreático neuroendocrino metastásico mediante una campaña de micromecenazgo y por un rico donante que quería participar en aquel²¹.

de salud bien establecidos, pudiendo alterar la percepción tradicional que la población tiene sobre el cuidado de la salud³⁴. Sin embargo, sería excepcional que la microfinanciación de ensayos clínicos distorsionase el sistema actual de desarrollo de nuevos medicamentos. Y esto es así porque el número de ensayos para enfermedades ultrarraras que podrían ponerse en marcha mediante este modelo de financiación sería muy pequeño. Así, supondría un porcentaje minúsculo sobre los aproximadamente 4.000 ensayos clínicos que se autorizan anualmente en Europa —de los que el 61% (unos 2.450/año) los promueve la industria farmacéutica y el resto 39% (unos 1.550/año) promotores no comerciales, especialmente la academia³⁹—. En España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) autoriza unos 800 ensayos clínicos cada año, siendo el 78% (unos 625/año) promovidos por la industria y el resto, 22% (unos 165/año), por investigadores y entidades sin ánimo de lucro⁴⁰. Desde otra perspectiva, en febrero del 2020, y según datos del Registro Español de estudios clínicos (REec) de la AEMPS, había 379 ensayos clínicos en enfermedades raras en fase de reclutamiento de participantes, mientras 110 estaban autorizados y a la espera de iniciarse. El que a estas cifras se añadan anualmente en España uno o 2 ensayos autofinanciados por los participantes gracias al micromecenazgo no supondría distorsión alguna para el sistema.

El micromecenazgo en los medios de comunicación

Es bien conocido que los medios de comunicación (prensa, radio, TV) ejercen una influencia capital en el éxito de algunas campañas de microfinanciación, especialmente si se involucra una personalidad pública y famosa. Además, el empleo de los medios sociales de comunicación (Twitter, Facebook) es muy relevante para crear una audiencia interesada en el proyecto y para mantener su interés³².

Cómo trata la prensa estas campañas de micromecenazgo ha sido objeto de análisis por Murdoch et al.⁴¹ (tabla 7). Como en otros aspectos de la ciencia, es llamativo observar que, en la prensa, y a diferencia de en artículos académicos, solo se mencionan en contadas ocasiones los problemas que la microfinanciación puede acarrear. Esto puede crear una corriente de opinión favorable al micromecenazgo en la sociedad y legitimarlo como fuente de financiación para el cuidado médico⁴¹, algo que se evidencia al recaudar cerca de 7,5 millones de dólares en campañas de terapias más que

cuestionables frente al cáncer a través de 2 plataformas en 16 países de 4 continentes²⁶.

Una mirada hacia el futuro

La autofinanciación de ensayos clínicos por participantes afectados de ciertas enfermedades ultrarraras es un camino abierto hace años y que, muy probablemente, crecerá en el próximo futuro. No hay nada éticamente incorrecto en que los propios pacientes —sus padres o familiares y amigos— financien su participación en los ensayos, por lo que no hay razones para prohibirlos, siempre que se cumplan los requisitos que se exige a cualquier ensayo clínico^{14,16,17}. La mayoría de los problemas que se han identificado, especialmente los relacionados con la falta de valor científico y valor social, se soslayan mediante la vigente regulación española sobre ensayos clínicos: todos los ensayos autofinanciados deberán ser aprobados por el comité de ética de la investigación con medicamentos pertinente y por la AEMPS¹². La autofinanciación de los ensayos clínicos puede ser especialmente relevante en el reposicionamiento de medicamentos ya conocidos e, incluso, comercializados para otras indicaciones⁴².

De los 3 modelos de autofinanciación —«pagar por probar», «pagar por participar» y la «propuesta plutocrática»—, este último parece ser el más adecuado para la investigación temprana de nuevos medicamentos huérfanos. A pesar de la buena acogida que ha tenido⁴³, no conocemos que se haya implantado en país alguno. La necesidad de contar con una «agencia externa» —que representa el papel más importante e innovador de este modelo—, quizás sea la razón que complica sobremanera su implantación. Esta «agencia externa» debería ser una institución sin ánimo de lucro, que contase con un comité integrado por, al menos, científicos básicos, médicos clínicos, pacientes, abogados y expertos en finanzas. En España, la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) podría convertirse en la «agencia externa» o albergar en su organización la institución que actuase como tal —aunque ello supondría modificar los estatutos de aquella—. CIBERER —como centro de investigación de enfermedades raras del Instituto de Salud Carlos III— y la AEMPS deberían involucrarse tempranamente en la evaluación de los proyectos como consultores científicos y reguladores, respectivamente. FEDER estaría en una

Tabla 7 Las campañas de microfinanciación en la prensa

Murdoch et al.⁴¹ estudiaron 336 artículos publicados en 2015-2017 que se referían a campañas de micromecenazgo en periódicos de alta tirada de Canadá y EE. UU.

Este estudio mostró que estos artículos:

1. La mayor parte trataba las campañas de forma neutral (48%) o positiva (44%)
2. Se referían a casos de cáncer (49%) o a alguna enfermedad rara (36%)
3. La mayoría (83%) informaba cómo hacer las donaciones
4. En muy pocas ocasiones (9%), los artículos mencionaban que el fenómeno de la microfinanciación plantea problemas éticos
5. En el 21% de las campañas a las que se referían los artículos, se informaba de que el tratamiento pudiera ser ineficaz, estaba en experimentación o carecía de autorización reguladora

situación idónea para ser la protagonista principal de los proyectos relativos a medicamentos huérfanos que requieran autofinanciación de los participantes —además de poder colaborar con las asociaciones de pacientes y/o familiares de enfermedades raras que quieran poner en marcha ensayos clínicos financiados por ellas mediante otros mecanismos—.

La autofinanciación de ensayos clínicos por los participantes —fundamentada en la ausencia de recursos públicos o privados disponibles— necesitará recurrir, en la gran mayoría de ellos, al micromecenazgo. El uso de este en la financiación de la investigación biomédica es controvertido^{33,44}, aunque en sí misma la microfinanciación no plantea problemas éticos y ofrece la oportunidad de solidaridad social con los afectados por una determinada enfermedad rara. Para algunos, no es esta la mejor solución para abordar las insuficiencias de los sistemas de salud³². Sin embargo, esto no es óbice para que pueda tener su lugar en el desarrollo clínico temprano de determinados medicamentos huérfanos, ya que las campañas de micromecenazgo frecuentemente son exitosas³³ y, en principio, no afectaría en lo más mínimo el sistema actual de desarrollo de nuevos fármacos.

Como es imparable el rápido avance que se está produciendo en el conocimiento de las bases genéticas de muchas enfermedades ultrarraras, España —y la UE— debería tener previsto un procedimiento administrativo que permitiera a la AEMPS la autorización rápida mediante la vía del uso compasivo para nuevos medicamentos experimentales. Para ello, a los 2 supuestos mencionados al principio de este artículo —que el medicamento esté siendo sometido a ensayos clínicos o que se haya solicitado una autorización de comercialización de medicamento⁵—, la regulación debería añadir un tercero que permitiera la administración inicial de un medicamento experimental al primer paciente —y, si acaso, a alguno más—, sin que los investigadores tuviesen que presentar toda la documentación necesaria que exige la realización de un ensayo clínico. La situación clínica de estos pacientes afectados de enfermedades ultrarraras que, por definición, son enfermedades crónicas o gravemente debilitantes, o que ponen en peligro su vida, requiere que la regulación se adecúe a los avances científicos de forma que no enlentezca la administración de medicamentos potencialmente beneficiosos. Máxime cuando la modificación que aquí se sugiere estaría indicada para medicamentos huérfanos indicados para los muy pocos pacientes afectados de enfermedades de bajísima prevalencia que, al carecer de

financiación pública o privada, tendrían que financiarse por micromecenazgo, un factor añadido de enlentecimiento en su desarrollo y posterior administración.

Financiación

Este trabajo no requirió de financiación alguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que carecen de conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kolata G. Scientists designed a drug for just one patient her name is Mila. *The New York Times*. 2019 [consultado 8 Nov 2019]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2019/10/09/health/mila-makovec-drug.html>.
2. Ansedé M. Creado por primera vez un fármaco para un único paciente: una niña con una enfermedad letal. *El País*. 2019 [consultado 8 Nov 2019]. Disponible en: https://elpais.com/elpais/2019/10/11/ciencia/1570812458_103702.html.
3. Kim J, Hu C, Moufawad El Achkar C, Black LE, Douville J, Larson A, et al. Patients-customized oligonucleotide therapy for a rare genetic disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1644–52.
4. Guyatt G, Sackett D, Taylor DW, Chong J, Roberts R, Pugsley S. Determining optimal therapy —randomized trials in individual patients. *N Engl J Med*. 1986;314:889–92.
5. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE num 174, de 20 de julio del 2009.
6. StopSanfilippo. El micromecenazgo y la economía colaborativa impulsan la investigación del síndrome de Sanfilippo [consultado 8 Nov 2019]. Disponible en: <https://www.stopsanfilippo.org/2017/10/el-micromecenazgo-y-la-economia-colaborativa-impulsan-la-investigacion-del-sindrome-de-sanfilippo/>.
7. Sipp D. Pay-to-participate funding schemes in human cell and tissue clinical studies. *Regen Med*. 2012;7 6 Suppl:105–11.
8. Robbins R. Amid rising concern, pay-to-play clinical trials are drawing federal scrutiny. *Stat News*. 2019, 6 agosto [consultado 8 Nov 2019]. Disponible en: <https://www.statnews.com/2019/08/06/amid-rising-concern-pay-to-play-clinical-trials-are-drawing-federal-scrutiny/>.
9. Wenner DM, Kimmelman J, London AJ. Patients-funded trials: Opportunity or Liability? *Cell Stem Cell*. 2015;17:135–7.
10. Wagner D, Turner L, Panoskaltis-Mortari A, Weiss DJ, Ikonomou L. Co-opting of ClinicalTrials.gov by patient-funded studies. *Lancet Respir Med*. 2018;6:579–81.

11. Reglamento (UE) No. 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril del 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. Diario Oficial de la Unión Europea, 27 de mayo del 2014. L158/1-76 [consultado 8 Nov 2019]. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=ES>.
12. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. BOE Núm. 3017, de 24 de diciembre del 2015.
13. Chakradhar S. In new crowdfunding trend, donors decide fate of clinical trials. *Nature Med.* 2015;21:101-2.
14. King M, Ballantine A. Donor-funded research: Permissible, not perfect. *J Med Ethics.* 2019;45:36-40.
15. Emanuel EJ, Joffe S, Grady C, Wendler D, Persad G. Clinical research: Should patients pay to play? *Sci Transl Med.* 2015;7, 298ps16.
16. Shaw D, de Wert G, Dondorp W, Townend D, Bos G, van Gelder M. Permitting patients to pay for participation in clinical trials: The advent of the P4 trial. *Med Health Care Philos.* 2017;20:219-27.
17. Fernandez Lynch H, Joffe S. Pay-to-participate trials and vulnerabilities in research ethics oversight. *JAMA.* 2019;322:1553-4.
18. MacPherson A, Kimmelman J. Ethical development of stem-cell-based interventions. *Nat Med.* 2019;25:1037-44.
19. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol.* 2014;32:40-51.
20. Dal-Ré R, Morell F, Tejedor JC, Gracia D. El equívoco terapéutico en los ensayos clínicos: combatirlo y convivir con él. *Rev Clin Esp.* 2014;214:470-4.
21. Masters A, Nutt D. A plutocratic proposal: An ethical way for rich patients to pay for a place on a clinical trial. *J Med Ethics.* 2017;43:730-6.
22. The Belmont Report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. Abril 1979. [consultado 8 Nov 2019]. Disponible en: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html>.
23. Renwick MJ, Mossialos E. Crowdfunding our health: Economic risks and benefits. *Soc Sci Med.* 2017;191:48-56.
24. Dragojlovic N, Lynd LD. Crowdfunding drug development: The state of play in oncology and rare diseases. *Drug Discov Today.* 2014;19:1775-80.
25. Quiroga C. Gofundme, la plataforma para la microfilantropía. *ABC.* 2019;2 [consultado 8 Nov 2019]. Disponible en: https://www.abc.es/economia/abci-gofundme-plataforma-para-microfilantropia-201910020148_noticia.html.
26. Newman M. Is cancer fundraising fuelling quackery? *BMJ.* 2018;362:k3828.
27. Vox F, Folkers KM, Turi A, Caplan AL. Medical crowdfunding for scientifically unsupported or potentially dangerous treatments. *JAMA.* 2018;320:1705-6.
28. Bassani G, Marinelli N, Vismara S. Crowdfunding in healthcare. *J Technol Transfer.* 2019;44:1290-310.
29. Marco JM. ¿Contribuyes? En busca de un tratamiento contra la ELA. *Heraldo.* 2017 [consultado 8 Nov 2019]. Disponible en: <https://www.heraldo.es/noticias/sociedad/2017/05/17/contribuyes-busca-tratamiento-contra-ela-1175859-310.html>.
30. FEDER. Germans Trias, la UAB y pacientes de todo el Estado ponen en marcha una iniciativa de micromecenazgo para encontrar cura a una enfermedad neurológica minoritaria [consultado 8 Nov 2019]. Disponible en: <https://enfermedades-raras.org/index.php/actualidad/2628-germans-trias-la-uab-y-pacientes-de-todo-el-estado-ponen-en-marcha-una-iniciativa-de-micromecenazgo-para-encontrar-cura-a-una-enfermedad-neurolologica-minoritaria>.
31. INDRE. Red Internacional de Investigación del Síndrome de Dravet y Epilepsia Refractaria [consultado 8 Nov 2019]. Disponible en: <https://www.indrenetwork.com/es>.
32. Aleksina A, Akulenkina S, Lublów A. Success factors of crowdfunding campaigns in medical research: Perceptions and reality. *Drug Discov Today.* 2019;24:1413-20.
33. Sharma A, Khan JS, Deveraux PJ. Is crowdfunding a viable source of clinical trial funding? *Lancet.* 2015;386:338.
34. Dressler G, Kelly SA. Ethical implications of medical crowdfunding: The case of Charlie Gard. *J Med Ethics.* 2018;44:453-7.
35. Snyder J, Crooks VA, Mathers A, Chow-White P. Appealing to the crowd: ethical justifications in Canadian medical crowdfunding campaigns. *J Med Ethics.* 2017;43:364-7.
36. Kenworthy N, Dong Z, Montgomery A, Fuller E, Berliner L. A cross-sectional study of social inequities in medical crowdfunding campaigns in the United States. *Plos One.* 2020;15:e0229760.
37. Del Savio L. The place of crowdfunding in the discovery of scientific and social value of medical research. *Bioethics.* 2017;31:384-92.
38. Berliner LS, Kenworthy NJ. Producing a worthy illness: Personal crowdfunding amidst financial crisis. *Soc Sci Med.* 2017;187:233-42.
39. EMA. European Medicines Agency. Clinical trials in human medicines [consultado 8 Nov 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials-human-medicines>.
40. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Memoria de actividades. 2018 [consultado 8 Nov 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/docs/memoria-2018.pdf?x92596>.
41. Murdoch B, Marcon AR, Downie D, Caulfield T. Media portrayal of illness-related medical crowdfunding: A content analysis of newspaper articles in the United States and Canada. *PLoS ONE.* 2019;14:e0215805.
42. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18:41-58.
43. Vayena E. Philanthropy on trial: Can the rich rescue shelved compounds? *J Med Ethics.* 2017;43:737-8.
44. Cheah PY. Crowdfunding not fit for clinical trials. *Nature.* 2015;527:446.