

Datos y reflexiones sobre el proceso actual de evaluación de ensayos clínicos multicéntricos en España

R. Ortega Basagoiti, E. Morejón Bosch y R. Dal Ré

Departamento Médico. GlaxoSmithKline, SA. Tres Cantos. Madrid.

La Directiva Europea 2001/20/CE tenía por objeto, entre otras cosas, simplificar y acelerar el comienzo de los ensayos clínicos multicéntricos (ECM) en todos los países de la Unión Europea. La normativa española vigente desde mayo de 2004 ha fracasado en este propósito. El hecho de que en España no haya un verdadero dictamen único, a ser emitido por un solo Comité Ético de Investigación Clínica, punto clave para acelerar el proceso de evaluación de ECM, ha dado como resultado que menos del 50% de los protocolos sean evaluados en el plazo máximo de 60 días que establecía la Directiva. Ello ha conducido a que en 2005 hasta el 29% de los investigadores (el doble que en 2003) no tengan tiempo para incluir pacientes en los ECM, pues cuando el proceso ético-administrativo está completado, el período de reclutamiento está casi concluido e incluso ya ha finalizado a nivel internacional. Del mismo modo, entre 2003 y 2005 se ha observado una reducción del 37% de investigadores que son capaces de reclutar >90% de los casos comprometidos en ECM. Todas estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,0001$). Estas cifras muestran claramente que se requieren cambios urgentes en la normativa actual de ECM para ser competitivos en Europa en investigación clínica.

Ortega Basagoiti R, Morejón Bosch E, Dal Ré R. Datos y reflexiones sobre el proceso actual de evaluación de ensayos clínicos multicéntricos en España. *Rev Clin Esp.* 2006;206(9):444-6.

Data and reflections on the current process of the multicenter clinical trial assessment in Spain. The European Directive 2001/20/EC was intended, among other things, to simplify and accelerate the start of multicenter clinical trials (MCT) in all European Union countries. The Spanish regulation in force since May 2004 has failed to achieve this. Because there is not a real single opinion in Spain, as given by a single Research Ethics Committee, a key point to accelerate the MCT assessment, less than 50% of the protocols are assessed in the maximum time of 60 days established by the Directive. As a consequence in 2005 up to 29% of investigators (twice as much as in 2003 percentage) had no time to recruit patients in the MCT, since when the ethical-administrative process is finally completed, the recruitment period has almost concluded, or even has finalized internationally. Likewise, a 37% reduction in the percentage of investigators recruiting >90% of committed cases in MCT was observed between 2003 and 2005. All these differences are statistically significant ($p < 0.0001$). These figures clearly show that Spain needs urgent changes in the current regulation of MCT to be competitive in clinical research in Europe.

La Directiva 2001/20/CE¹ relativa a la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos establece que, en relación a los ensayos clínicos multicéntricos (ECM), «un dictamen único de cada Estado miembro implicado reduce el plazo hasta el comienzo de un ensayo sin poner en peligro el bienestar de las personas que participan en el ensayo y sin excluir su realización en lugares concretos», y pretende «simplificar y armonizar las disposiciones admi-

nistrativas estableciendo un procedimiento claro y transparente». Los Estados miembros tenían obligación de adaptar su normativa para cumplir con esta Directiva antes del 1 de mayo de 2003 y de aplicarla, como muy tarde, el 1 de mayo de 2004. La Directiva parecía imponer el sentido común y la pragmática aproximación en dos aspectos fundamentales: a) evitar la multiplicidad de opiniones sobre aspectos generales de un ECM, centralizando la evaluación de sus aspectos metodológicos y éticos en un «dictamen único» emitido por un «Comité Ético Independiente» (en España, Comité Ético de Investigación Clínica de Referencia [CEIC-R]) que actuaría en representación del resto de Comités implicados, y b) restringiendo los plazos de revisión y autorización, de forma que los ECM pudieran, idealmente, iniciarse en los Estados miembros participantes en períodos de tiempo simi-

Correspondencia: R. Dal Ré.
Departamento Médico.
GlaxoSmithKline, S.A.
Parque Tecnológico de Madrid.
C./ Severo Ochoa, 2.
28760 Tres Cantos. Madrid.
Correo electrónico: rafael.dal-re@gsk.com

Aceptado para su publicación el 27 de marzo de 2006.

lares (en concreto en un máximo de 60 días). En España la adaptación de la Directiva se tradujo en la publicación del Real Decreto 223/2004². Transcurridos casi dos años desde su entrada en vigor (1 de mayo de 2004) se pueden sacar conclusiones de qué ha supuesto esta nueva regulación para los ECM en nuestro país.

La normativa vigente² introduce algunas de las ideas esenciales de la Directiva, pero no ha terminado de conseguir buena parte de sus propósitos iniciales, en concreto con lo relacionado al dictamen único en ECM. Así, si bien el CEIC-R será el que emita el dictamen único, se autoriza a los otros CEIC implicados a que puedan opinar sobre cualquier aspecto relevante, lo que, de hecho, ha abierto la puerta a la multiplicidad de dictámenes. La situación se complica más al establecer la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) un calendario rígido para regular las evaluaciones de los CEIC, que enlentece el proceso de evaluación ético-administrativa de forma innecesaria³. En dos palabras, los 60 días que como tope máximo establece la Directiva¹ se han transformado en España en 70, pero, en algunos casos, puede suponer que desde que la documentación del ECM está disponible hasta que se obtiene el dictamen han de transcurrir necesariamente más de 100 días³.

Merece la pena detenerse en la extraña situación en la que nos encontramos respecto al dictamen único por parte del CEIC-R. El objetivo del dictamen único, claramente implícito en la Directiva¹, es el de evitar la multiplicidad de opiniones sobre aspectos esenciales del protocolo, innecesaria, por otra parte, dada la notable homogeneidad de criterio que existe entre los CEIC^{3,4}. Parece lógico, pues, que un solo CEIC opine sobre los aspectos generales del ensayo y que los demás lo hagan únicamente sobre los aspectos locales que conciernen específicamente a su centro, como, por ejemplo, idoneidad del investigador e instalaciones. Parece razonable pensar que el citado «dictamen» («opinión y juicio que se forma o emite sobre algo», según el diccionario de la RAE) «único» («solo y sin otro de su especie») debería ser aceptado por todos los CEIC involucrados, fuera aquél favorable o no. Sin embargo, lo que ocurre es que en ocasiones hay CEIC que rechazan el ensayo pese al dictamen «único» favorable, o incluso antes de existir dictamen «único» alguno, por razones de «desacuerdo» con los aspectos generales del ECM, no con los locales. El término

«dictamen único» resulta, en este contexto, por completo inane, ya que en estos casos no se está llevando a cabo un dictamen único como tal: el dictamen es «único» si se está de acuerdo con él, pero se emite otro «dictamen» si no se está de acuerdo con el que emite el CEIC-R. Por otra parte, si el dictamen único emitido por el CEIC-R es negativo, de nada valdría la «aceptación» individual de algún otro CEIC. De forma que, de hecho, nos encontramos en la peor situación posible: el dictamen único es realmente tal sólo cuando resulta negativo o cuando todos los CEIC acceden a aceptarlo (en cuyo caso es más «unánime» que «único»). Se puede aseverar que en España no existe un procedimiento de evaluación de ECM que asegure el «dictamen único» a nivel de todo el Estado, según el objetivo de la Directiva¹. Ahora bien, no hay que olvidar que desde hace años en el ámbito de ciertas CC.AA., como Andalucía, Galicia y País Vasco y Andalucía, sí existe dictamen único. Es difícil entender las razones de por qué lo que es aplicable a nivel autonómico no lo es a nivel estatal.

Al margen de lo mencionado hasta este momento, hay que resaltar que el ECM no se podrá iniciar hasta que la AEMPS haya otorgado la aprobación del mismo y que los centros hayan firmado los contratos correspondientes con el promotor. La aprobación de la AEMPS sólo se puede producir después de que el dictamen del CEIC-R haya sido positivo, algo que no ocurre en otros países europeos en donde las autoridades competentes emiten el resultado de su evaluación antes de que lo haga el CEIC-R³.

Todo lo anteriormente expuesto se traduce en dos hechos fundamentales: a) en España es casi imposible que se cumpla el objetivo de la Directiva de que los ECM pudieran iniciarse en un plazo máximo de 60 días, y b) si en el resto de países de Europa se cumpliera el plazo de 60 días, la capacidad de los centros españoles en reclutar se vería mermada sustancialmente. Veamos qué dicen los datos empíricos con respecto a estos dos puntos.

Nosotros llevamos 15 años monitorizando el tiempo que los CEIC requieren para la evaluación de los ensayos clínicos. En la tabla 1 se muestran los datos desde comienzos de la década de 1990. Los resultados son desalentadores por cuanto la normativa vigente ha enlentecido el proceso, algo que, en teoría, trataba de evitar. Obsérvese que la mediana del tiempo requerido desde la presentación de la documentación

TABLA 1
Tiempo (días) requerido para aprobar los protocolos de ensayos clínicos multicéntricos por los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC)

| Año (referencia) | N.º protocolos/N.º solicitudes | N.º CEIC | T.º presentación-aprobación (media, mediana, intervalo) | T.º presentación-recepción (media, mediana, intervalo) |
|----------------------|--------------------------------|----------|---|--|
| 1992-93 ⁵ | 10/40 | 26 | 45,41 (7-110) | |
| 1995-96 ⁶ | 15/97 | 34 | 64,51 (1-231) | 85,53 (23-238) |
| 2002-03 ⁷ | 24/187 | 62 | 58,48 (7-188) | 72,62 (14-236) |
| 2005 | 30/30* | 14/65** | 66,66 (5-101) | 72,71 (25-104) |

* Sólo se indican los tiempos requeridos por los 30 CEIC de referencia involucrados. ** Catorce CEIC de referencia y 65 CEIC en total diferentes estuvieron involucrados en la evaluación de los 30 protocolos.

hasta la recepción del dictamen ha aumentado en 9 días desde 2002-03 a 2005. Es decir, si bien la Directiva establece un período máximo de 60 días para el dictamen del CEIC-R, en España para el 50% de los ECM tal dictamen se obtiene en 71 días. Pero, recuérdese que tras la aprobación del CEIC hay que obtener la aprobación de la AEMPS: añádanse otros 15 días (como mínimo). Luego todavía quedará la firma de los contratos entre promotor y centros participantes.

El hecho de que en la actualidad haya un calendario rígido que regula la evaluación de los CEIC ha hecho que, como era de esperar, haya disminuido considerablemente la dispersión en los tiempos de los CEIC: se ha pasado de un intervalo de 14 a 236 días en 2002-03 a 25-106 días en 2005. Esto es algo positivo respecto a lo que ocurría poco antes de la entrada en vigor de la normativa actual. Ahora bien, se reduce la heterogeneidad en el comienzo del ECM, pero se impide que los centros con CEIC ágiles (piénsese en el del ECM cuyo dictamen se recibió en 14 días) puedan empezar a reclutar casos con mucha rapidez, lo cual era posible antes de mayo de 2004. Y claro, como en el resto de países de nuestro entorno los plazos son menores, el retraso en el inicio de los centros en España tiene la perversa consecuencia de que un creciente número de investigadores apenas dispone de tiempo para reclutar enfermos, o que incluso no tiene posibilidad de hacerlo porque el estudio ha completado el reclutamiento antes de estar listos para empezar. Por otra parte, cada vez son menos los centros españoles que empiezan entre los primeros a nivel internacional, lo que les permitiría tener tiempo para reclutar más pacientes de los previstos inicialmente. Esto se observa en la tabla 2, en donde entre 2003 y 2005 el porcentaje de investigadores que no logran reclutar paciente alguno o que sólo alcanzan el 30% de lo previsto aumenta en un 100% (del 20% al 40%), mientras que el de los que logran reclutar más

del 90% de lo previsto disminuye un 37% (del 54% al 34%). En dos años España ha perdido significativamente ($p < 0,0001$) eficiencia en la realización de ECM. Y esta pérdida es más preocupante si cabe cuando se observa que en el 29% de los centros todo el trabajo del promotor, equipo investigador, CEIC y, si queda tiempo disponible, gerencia del centro, ha sido absolutamente inútil, por cuanto no se llegó a reclutar paciente alguno.

Parece razonable admitir que no es aceptable que en el 29% de los centros se desperdicie el esfuerzo de tantas personas si al final el ensayo no se llevará a efecto. Para reducir este porcentaje en lo posible, un creciente número de centros han decidido reducir el tiempo de inicio de un ECM, aceptando firmar los contratos con los promotores durante el proceso de evaluación por parte del CEIC, añadiendo una cláusula suspensiva que estipula que el contrato sólo entrará en vigor una vez el ECM haya sido aprobado por la AEMPS. Esto sin duda es una medida que acortará el proceso. Esperemos que se generalice entre todos los centros interesados en la investigación clínica. Quedarían, desde nuestra perspectiva, otras tres acciones a tomar si queremos que España tenga un procedimiento de evaluación de ECM similar al de los países de nuestro entorno. En primer lugar, la AEMPS o el Centro Coordinador de CEIC debe cambiar el rígido calendario de evaluaciones de los CEIC y que hasta la fecha ha encorsetado y alargado el proceso de forma innecesaria. En segundo lugar, acordar (e implementar) que la evaluación del protocolo y demás aspectos generales del ECM la realice exclusivamente el CEIC-R, es decir, poner en práctica un auténtico dictamen único según la intención de la Directiva¹. En tercer lugar, que la AEMPS evalúe el ECM en paralelo al CEIC-R aunque, como establece la normativa², su eventual aprobación estaría sujeta al dictamen positivo de aquél. Estas tres medidas contribuirían decisivamente a hacer de España un país competitivo en investigación clínica en Europa.

TABLA 2

Impacto del Real Decreto 223/2004² en la capacidad de reclutamiento en España: porcentaje de centros clasificados según su porcentaje de reclutamiento frente al compromiso inicial. Ensayos clínicos multicéntricos internacionales con reclutamiento activo en los que el promotor es GlaxoSmithKline, S.A.

| | Año/N | Porcentaje de pacientes reclutados frente al compromiso inicial | | | | | |
|------------------|----------|---|---------|---------|---------|----------|---------|
| | | 0% | 1%-30% | 31%-60% | 61%-90% | 91%-120% | >120% |
| n (%) de centros | 2003/137 | 21 (15) | 6 (5) | 18 (13) | 18 (13) | 21 (15) | 53 (39) |
| | 2005/163 | 47 (29) | 18 (11) | 33 (20) | 10 (6) | 11 (7) | 44 (27) |

N: número de centros; n: número de centros en cada categoría de reclutamiento. $p < 0,0001$. Contraste Chi cuadrado de tendencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Directive 2001/20/EC of the European parliament and the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities. 1 May 2001. L 121/34-44.
2. Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE 7 de febrero de 2004.
3. Dal-Ré R. El dictamen único en los ensayos clínicos multicéntricos: la nueva normativa española en el entorno europeo. Med Clin (Barc). 2005; 124:263-5.
4. Dal-Ré R, Pedromingo A, Morejón E, Luque I. Ensayos clínicos multicéntricos: grado de homogeneidad en la revisión ético-científica realizada por los comités éticos de investigación clínica. Med Clin (Barc). 2005;125: 335-40.
5. Ortega R, Dal-Ré R. Clinical Trials Comités: how long is the protocol review and approval process in Spain? A prospective study. IRB. 1995;17:6-9.
6. Dal-Ré R, Espada J, Ortega R. Performance of research ethics committees in Spain. A prospective study of 100 applications for clinical trial protocols on medicines. J Med Ethics. 1999;25:268-73.
7. Dal-Ré R, Ortega R, Morejón E. Multicentre trials review process by research ethics committees in Spain: where do they stand before implementing the new European regulation? J Med Ethics. 2005;31:344-50.