



# ICB digital

septiembre 2017

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

contenido nº104

**artículo breve**

Urge un cambio hacia la eficiencia en los ensayos clínicos. Joaquín Delgadillo Duarte y Arantxa Sancho López.

**noticias**

Jornada Nacional de Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm). Madrid, 21 de noviembre de 2017.

**próximo número**

nº 105 - noviembre de 2017.

## Urge un cambio hacia la eficiencia en los ensayos clínicos .

Joaquín Delgadillo Duarte<sup>a</sup> y Arantxa Sancho López<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Médico especialista en farmacología clínica. Servei Català de la Salut. Barcelona.

<sup>b</sup> Médico especialista en farmacología clínica. Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro. Madrid

### INTRODUCCIÓN

Es un hecho bien constatado el incremento exponencial de la complejidad en el diseño, la puesta en marcha y la ejecución de los ensayos clínicos, con el consiguiente aumento en el coste de los mismos, que se ha producido en los últimos años. No puede decirse que esto haya ido acompañado de un incremento proporcional en la calidad de la evidencia generada y/o en la protección de los sujetos participantes. Es más, se apunta a un exceso de celo en el cumplimiento de procedimientos derivados de las normas internacionales de Buenas Prácticas Clínica entre las posibles causas del problema.

Se han alzado numerosas voces desde diferentes ámbitos interesados en la investigación clínica con medicamentos para poner de manifiesto este problema<sup>1-4</sup>, que fue recientemente también objeto de debate en la Jornada Científica Nacional de la Sociedad Española de Farmacología Clínica<sup>5</sup>. A pesar de ello, no se ha producido ningún cambio significativo para revertir la tendencia creciente. Contrariamente a lo esperado, la actualización de la guía ICH de Buenas Prácticas Clínicas<sup>6</sup>, ha sido muy tibia en el abordaje de este tema como para esperar cambios relevantes. Por otro lado, está por ver si el nuevo Reglamento Europeo de Ensayos clínicos tendrá algún efecto positivo en este sentido.

En pleno debate sobre la incorporación de la innovación y la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud, el papel relevante que la investigación clínica con medicamentos tiene en el coste final del desarrollo de nuevos medicamentos, hace necesario y prioritario que todos los actores participantes se comprometan con una investigación clínica más eficiente, con una utilización óptima de los recursos disponibles, sin menoscabo de la calidad de los datos o la protección de los sujetos participantes.

### DISCUSIÓN SOBRE EL PROBLEMA

El aumento en la complejidad de los ensayos clínicos es un hecho constatado y cuantificado en numerosas publicaciones. Los estudios del *Tufts Center for the Study of Drug Development* (CSDD) durante los últimos años han mostrado que, comparado con hace 10 años, se han incrementado sustancialmente el número de variables (40%), procedimientos (50-60%), criterios de selección (62%), páginas del cuaderno de recogida de datos (300%), enmiendas (68%), número de centros (50%) y el número de actores participantes en un ensayo clínico. A su vez, el tiempo necesario para la realización y el coste final de los estudios ha aumentado exponencialmente (30-80%, según la fase).<sup>7-9</sup>

El aumento de la burocracia y complejidad de los ensayos clínicos afecta en mayor o menor medida a todas las partes del estudio, desde los trámites para su puesta en marcha hasta su ejecución. Por otro lado, esta enorme complejidad no es exclusiva de los ensayos clínicos promovidos por la industria farmacéutica, sino que se extiende en diferente grado a toda la investigación clínica, incluidos los estudios promovidos por investigadores independientes y sociedades científicas.

Entre las posibles causas se encuentran el aumento progresivo de los requerimientos reguladores tanto a nivel nacional como supranacional, un exceso de celo por parte de la industria farmacéutica y a su vez de los reguladores por asegurar la fiabilidad y calidad de los datos generados, la realización de ensayos clínicos con objetivos múltiples y dispersos, además de la excesiva burocracia legal y administrativa asociada a la realización de ensayos clínicos.<sup>10</sup>

La burocracia asociada a la puesta en marcha de los ensayos clínicos y a su realización no disminuyó con la entrada en vigor de la anterior Directiva Europea de Ensayos Clínicos (2001/20/CE) y el RD 223/2004 de ensayos clínicos con medicamentos que la traspuso a nivel nacional. A pesar del intento de simplificar la evaluación inicial para su autorización y los trámites administrativos locales, la inercia previa de duplicidad en las evaluaciones y falta de armonización entre los centros se ha mantenido. La necesidad de ser competitivos en la realización de ensayos clínicos dentro del entorno global en el que nos movemos ha sido uno de los principios que ha motivado el desarrollo del nuevo Reglamento Europeo 516/2014 de Ensayos Clínicos. En este documento se hace por primera vez, una distinción en función del riesgo del ensayo para los participantes y se establecen procedimientos simplificados para aquellos ensayos clínicos con medicamentos de bajo nivel de intervención. Está por ver si su implementación a nivel europeo supone una reducción de la carga burocrática actual ligada a los ensayos clínicos.

La necesidad de generar datos fiables es uno de los principios fundamentales de las normas internacionales de Buenas Prácticas Clínicas en los ensayos clínicos con medicamentos. La calidad de la evidencia generada es crítica para la toma de decisiones acertadas, no sólo de tipo regulador sino también decisiones sobre el valor clínico añadido de los medicamentos. Por tanto, este principio debe respetarse en toda investigación clínica.

Sin embargo, en nombre de las garantías de fiabilidad y calidad de los datos generados, se ha llegado a establecer un nivel de protocolización y documentación de cada procedimiento del ensayo, tan exhaustivo y poco discriminativo, que dificulta y encarece enormemente su realización, a la vez que lo aleja irremediabilmente de la práctica clínica asistencial. La externalización a terceros de los distintos procedimientos del estudio, generalmente a empresas independientes y no coordinadas entre sí, es una práctica cada vez más extendida con el fin de poder asumir las tareas creadas por la inflación de procesos del ensayo. Este hecho explica que a menudo, para cumplir con los procedimientos requeridos durante la visita de un paciente del estudio, se requiera la dedicación completa de al menos un miembro del equipo investigador durante una parte importante de su jornada laboral. Desafortunadamente, sólo una pequeña parte de este tiempo se le dedica al paciente y a la recogida precisa de los datos fundamentales del ensayo, mientras una parte importante del tiempo está destinada al envío y recepción de información a través de múltiples plataformas no conectadas entre sí.

No sólo ha aumentado la complejidad de los procesos del ensayo, sino que a esto se suma el incremento sustancial en el número de procedimientos. En el intento por sacar el máximo partido al ensayo clínico, los estudios se han llenado de variables secundarias y exploratorias, en la mayoría de ocasiones sin tener en cuenta su relación o contribución al objetivo principal del estudio y aún sabiendo a priori que el estudio no tendrá poder para sacar ninguna conclusión al respecto.

Por otro lado, el estudio debe cumplir con los requerimientos reguladores de farmacovigilancia con el fin de identificar problemas de seguridad nuevos o graves asociados a los tratamientos en estudio. Estando completamente de acuerdo con este principio, es sin embargo cuestionable que se apliquen los mismos requerimientos de notificación expeditiva y seguimiento de seguridad a medicamentos en fase de investigación y a los medicamentos comercializados, cuyo perfil de seguridad es generalmente bien conocido. A este aumento en el número y complejidad de los procedimientos del ensayo clínico se añade la necesidad del promotor de controlar que, efectivamente, el ensayo se está realizando de acuerdo con el protocolo y de acuerdo a las normas de Buena Práctica Clínica, como medida para garantizar la calidad y fiabilidad de los datos generados. Sin embargo, la monitorización del estudio se ha extendido de manera injustificada y desproporcionada a todos y cada uno de los procedimientos del mismo, independientemente de su relevancia para el objetivo del estudio. El posible incremento de las garantías de la calidad de la evidencia que se genera no justifica ni el tiempo ni el dinero que este tipo de monitorización y control requiere.

Por último, es importante resaltar que este incremento en el número y complejidad de los procedimientos para la puesta en marcha, ejecución, control y seguimiento del ensayo clínico supone no sólo un aumento desproporcionado en la duración y el coste de los ensayos clínicos, sino también una sobrecarga importante para el equipo investigador y para los sujetos participantes, que afecta directamente a su compromiso con la investigación. Se ha observado que los ensayos clínicos complejos se asocian a niveles más bajos de participación de investigadores y a mayores tasas de abandono por parte de los sujetos participantes<sup>11-13</sup>. Así, el esfuerzo necesario para mantener el equilibrio entre investigación clínica y práctica asistencial tiene un efecto negativo sobre la capacidad de los investigadores para incluir pacientes en los ensayos clínicos. En consecuencia y para cumplir con los requerimientos de tamaño muestral del estudio, el promotor del mismo debe alargar el periodo de reclutamiento sustancialmente y/o abrir nuevos centros, lo que en ambos casos incrementará irremediabilmente los costes del estudio. Asimismo, sólo los centros que cuentan con estructuras notables de apoyo a los ensayos clínicos son capaces de absorber las crecientes actividades extraordinarias que éstos suponen. Como consecuencia, la realización de ensayos clínicos se escapa todavía más de la práctica asistencial normal y se desplaza hacia unidades especiales que pueden no representar el manejo del paciente habitual. Por otro lado, los estudios demasiado complejos y duraderos suponen un desgaste y la desmotivación de los sujetos participantes en el mismo, lo cual puede determinar una elevada tasa de abandonos con el consiguiente compromiso en la viabilidad y el poder estadístico del estudio para alcanzar conclusiones relevantes.

### **NECESIDAD DE UN CAMBIO DE PARADIGMA EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS**

El compromiso con el acceso a las innovaciones farmacológicas mientras se garantiza la sostenibilidad del sistema requiere un uso racional de los recursos humanos y económicos destinados a la investigación clínica, hecho que determina la necesidad urgente de un cambio hacia una investigación clínica eficiente. Entendemos que una investigación eficiente es perfectamente compatible con los principios de las Buenas Prácticas Clínicas, siempre y cuando preservemos y respetemos aquellos aspectos del ensayo que aseguran la obtención de una información de calidad y fiable, a la vez que se garantizan los derechos, el bienestar y la seguridad de los pacientes.

En la siguiente tabla se enumeran algunas acciones concretas destinadas a mejorar la eficiencia en los ensayos clínicos.

**Tabla 1. Resumen de las intervenciones propuestas para mejorar la eficiencia de los ensayos clínicos.**

Áreas de intervención	Acciones propuestas
Aspectos reguladores y legales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminuir la carga burocrática asociada a la puesta en marcha del estudio por parte de reguladores, CEI y hospitales.</li> <li>- Eliminar en los centros todos los procedimientos que no sean obligados por la regulación. Eliminar mecanismos de verificación previa de que promotor o investigador cumplen con las obligaciones que tienen establecidas en la legislación.</li> </ul>
Aspectos relativos al diseño de los estudios	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Definir claramente el objetivo del estudio y la/s variable/s principal/es de evaluación, huyendo del abuso de objetivos y variables secundarios y terciarios.</li> <li>- Simplificación del diseño del estudio, con recogida de datos limitada al objetivo del estudio y fase de la investigación. Eliminar procedimientos redundantes, innecesarios o de escaso valor</li> <li>- Racionalización de los criterios de selección, facilitando reclutamiento y extrapolación de resultados.</li> <li>- Planificación y elaboración cuidadosa del protocolo del estudio, de forma que se minimicen o eviten enmiendas al mismo durante la realización del estudio.</li> </ul>
Aspectos relacionados con los procedimientos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ajustar la intensidad de la monitorización al riesgo del estudio dentro del plan de desarrollo del medicamento.</li> <li>- Monitorización selectiva de centros.</li> <li>- Notificación y documentación de acontecimientos y reacciones adversas ajustada en función del nivel de conocimiento del perfil de seguridad del medicamento en investigación.</li> <li>- Vigilar y evitar el crecimiento interesado de la burocracia alrededor de los procedimientos y actividades del ensayo.</li> </ul>

## CONCLUSIONES

El incremento en la complejidad de los ensayos clínicos supone un aumento considerable del coste de la investigación en general y del desarrollo de medicamentos, en particular. Además, y no menos importante, los ensayos clínicos complejos son una barrera a la participación y al compromiso del paciente con la investigación clínica, al tiempo que suponen una sobrecarga importante para el equipo investigador, que puede llevar a su desgaste y desmotivar su participación en la investigación clínica.

Urge un cambio de paradigma en los ensayos clínicos hacia una investigación clínica eficiente que pueda integrarse en la práctica asistencial de los centros, que disminuya su coste y que contribuya así a la sostenibilidad del sistema sanitario. La investigación clínica eficiente es absolutamente compatible con la garantía a los principios de la Buena Práctica clínica, el respeto y protección de los sujetos participantes y la fiabilidad y calidad de los datos generados. Este cambio requiere el compromiso de todos los actores implicados, reguladores, legisladores, sistemas sanitarios, industria farmacéutica, promotores

independientes, investigadores y pacientes. Sólo así podremos seguir siendo parte activa (y líderes) en la investigación clínica, que es la base para el avance del conocimiento científico.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. David P. Steensma et al. Impact of Cancer Research Bureaucracy on Innovation, Costs, and Patient Care. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 32, Number 5, February 2014.
2. Califf RM. Clinical trial bureaucracy. Unintended consequences of well-intentioned policy. *Clinical Trials*. 2006;3(6):496-502.
3. Philip Hunter. The health of European medical research. Attempts are under way to up-date EU regulations, with the aim of harmonizing clinical research across the continent. *EMBO Rep*. 2011 Feb; 12(2):110-112. doi: 10.1038/embor.2010.212.
4. Marina A Malikova. Optimization of protocol design: a path to efficient, lower cost clinical trial execution. *Clinical Trial Perspective*. <https://www.future-science.com/doi/full/10.4155/fso.15.89>
5. Jornada Científica Nacional de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. <http://www.se-fc.org/index.php/cientifico/congresos/nacionales/113-eventos/580-jornada-cientifica-sefc-2017>
6. ICH-E6 (R2) Harmonised tripartite guideline. Good Clinical Practice. Disponible en: <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy.htm>
7. Tufts Center for the Study of Drug Development. Assessment of Costs to Develop and Win Marketing Approval for a New Drug. March 10, 2016. Available at [http://csdd.tufts.edu/news/complete\\_story/tufts\\_csdd\\_rd\\_cost\\_study\\_now\\_published](http://csdd.tufts.edu/news/complete_story/tufts_csdd_rd_cost_study_now_published)
8. Getz et al. Variability in protocol design complexity by phase and therapeutic area. *Drug Info. J*. 2011. 45(4):413-420.
9. Getz et al. Quantifying the magnitude and cost of extraneous protocol data. *American Journal of Therapeutics*. 2015 Mar-Apr; 22(2):117-24.
10. G. Calvo Rojas, M. Ezzeldin Sharaft, J. S. Peñataro. ¿Es necesario que los ensayos clínico sean tan complejos? Cap. 6 Libro: *Luces y Sombras en la investigación clínica*. Madrid: Tracastela; Fundació Víctor Grifols I Lucas. Dal-Re, R; Carné, X; Gracia, D.
11. Ross S, Grant A, Counsell C, Gillespie W, Russell I, Prescott R. Barriers to participation in randomised controlled trials: a systematic review. *J. Clin. Epidemiol*. 1999;52(12):1143-1156.
12. Rahman S, Majumder MAA, Shaban SF, et al. Physician participation in clinical research and trials: issues and approaches. *Advances in Medical Education and Practice*. 2011;2:85-93. doi:10.2147/AMEPS14103.
13. Alexander W. The Uphill Path to Successful Clinical Trials: Keeping Patients En-rolled. *Pharmacy and Therapeutics*. 2013;38(4):225-227.

## Jornada Nacional de Comités de Ética

El próximo 21 de noviembre se celebrará en Madrid la Jornada Nacional de Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm): “La organización del Sistema de CEIm en España”. La Jornada es organizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), y tendrá lugar en el Colegio de Médicos de Madrid, C/ Santa Isabel 52.

En breve podrá consultarse el programa de la misma en <https://www.aemps.gob.es/> y <http://www.se-fc.org/index.php>

### Entidades patrocinadoras y colaboradoras del ICB digital

AstraZeneca, Bayer, Chiesi España S.A., Lilly S.A., MSD y Sanofi