

Investigación clínica y bioética

Integración de la tramitación del contrato de ensayo clínico en el plazo de evaluación por el Comité de Ética de Investigación Clínica. Estudio piloto MINT&R[®]-cec

Integration of clinical trial agreement process in Ethics Committee evaluation timelines. Pilot study MINT&R[®]-cec

Lola Briones Carrillo^{a,*}, Inmaculada Pérez Gladiador^b, Laura Villavicencio Miguel^c y Antonio Portolés Pérez^{d,e,f}

^a BIOROI[®] Consulting, Madrid, España

^b Institut de Recerca, Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España

^c Fundación para la Investigación, Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) La Fe, Valencia, España

^d Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^e Facultad de Medicina, UCM, Madrid, España

^f Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de noviembre de 2012

Aceptado el 20 de diciembre de 2012

On-line el 1 de marzo de 2013

Introducción

La guía internacional de Buena Práctica Clínica de la *International Conference on Harmonisation*¹, la Directiva europea 2001/20/EC² y el Real Decreto 223/2004 de ensayos clínicos³ requieren la firma de un contrato entre el promotor y cada uno de los centros/investigadores participantes en el ensayo clínico (EC) antes del envío al centro de la medicación en investigación y, por tanto, antes de la inclusión del primer paciente en el estudio. En los EC el tiempo de activación de cada centro es determinante por su impacto sobre la inversión y el potencial acceso temprano a los tratamientos para los pacientes⁴.

El proceso de tramitación del contrato entre el promotor y el centro sanitario es la principal causa de retraso en el período de activación de los EC con medicamentos de uso humano en la mayoría de los países. La reducción del plazo de activación es determinante en la selección por parte del promotor de los países y centros a participar en los proyectos internacionales. Datos del informe BEST⁵ nos sitúan muy por debajo de la media europea en el plazo de activación del EC, siendo el contrato la principal causa. El avance de este proceso en nuestro país es extremadamente lento,

transcurriendo años desde la identificación del problema a la introducción de mejoras que en la práctica apenas tienen impacto⁶.

El estudio piloto Mínimos Tiempos y Recursos aplicado al Contrato de Ensayos Clínicos (MINT&R[®]-cec) es un estudio prospectivo, fase inicial de una iniciativa colaborativa para optimizar y armonizar la gestión del contrato de EC en el país, y así mejorar la posición competitiva que incrementa la participación nacional en EC internacionales, así como el número de centros participantes.

El objetivo es analizar la viabilidad de integrar el proceso de gestión del contrato en el plazo de evaluación del EC por el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) (fig. 1), lo que eliminaría significativamente el retraso que desde hace años ocasiona el contrato. Analizamos las etapas, tareas y plazos del contrato en la actualidad, y la eficiencia del proceso en las fechas posibles de emisión del dictamen del CEIC.

Material y método

Instituciones participantes y obtención de la muestra

El estudio piloto MINT&R[®]-cec es un proyecto público-privado, diseñado y coordinado por una consultora privada independiente, BIOROI[®] Consulting, en colaboración con las Unidades de Gestión de Contratos de investigación (UGC) de 9 instituciones sanitarias

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lbriones@bioroi.com (L. Briones Carrillo).

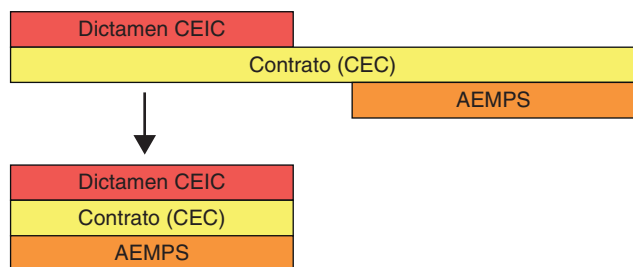


Figura 1. Esquema objetivo.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; CEC: contrato de ensayos clínicos; CEIC: Comité de Ética de Investigación Clínica.

públicas con diferentes estructura, dimensión y ámbito de actuación (tabla 1).

Se recogieron los datos de los contratos gestionados por las 9 UGC correspondientes a todas las solicitudes de evaluación de EC con medicamentos recibidas por los CEIC entre abril y octubre de 2010. La incorporación de UGC al estudio fue gradual, 6 iniciaron su participación en abril de 2010, una en mayo y 3 en junio. La fecha de corte y fin de seguimiento para el total de la muestra fue el 31 de enero de 2011. En la tabla 2 se indica el volumen de las series mensuales y los meses de seguimiento respectivos. No se incluyeron contratos de EC con dispositivos, estudios postautorización, observacionales, ni enmiendas a contratos.

Plazo objetivo

Según el Real Decreto 223/2004, el plazo máximo para la emisión del dictamen del CEIC es de 60 días naturales. En la práctica hay 3 fechas posibles para el dictamen, a los 30 días si no hay petición de aclaraciones por el CEIC, 60 días si se contestan las aclaraciones en 4 días, y 90 días si se sobrepasan los mencionados 4 días; a estos plazos hay que añadir 10 días para la validación del dossier. Además, en España, las solicitudes de evaluación de EC solo pueden enviarse a los CEIC del día 1 al 5 de cada mes. Por todo ello, los CEIC consideran el día 15 del mes como el día 0 de su plazo límite de evaluación, según las Instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁷.

Setenta días fue el plazo objetivo de referencia, CEIC*70, para la gestión del contrato considerado en este estudio, a contar desde la fecha de entrada en el CEIC de la solicitud de EC y que incluye los 10 días de validación citados. Además, se estudiaron los resultados en las fechas alternativas del dictamen, CEIC*40 y CEIC*100.

Debido a las dificultades para registrar la fecha de recepción de la solicitud en el CEIC, se unificó para todos los análisis al quinto día

del mes, fecha CEIC corregida (CEICc), como la fecha de entrada de todos los EC en su CEIC.

Mapeo del proceso, Etapas y Tareas

El mapeo de procesos de gestión y el análisis de tiempos son técnicas utilizadas en la mejora de la calidad y la eficiencia que algunos autores han aplicado al análisis de la Etapa de activación de los EC^{8,9}. Se realizó un mapeo previo del proceso del contrato en España para integrarlo en el período de evaluación del CEIC, comenzando su gestión el mismo día que se recibe la solicitud de nuevo EC y finalizando las firmas en la fecha del dictamen del CEIC. Esto permitiría obtener las 3 autorizaciones relativas a la institución en unidad de acto, a saber, dictamen del CEIC, conformidad de la Dirección del centro y contrato firmados.

El mapeo MINT&R[®] resultó en 7 Tareas, 4 a realizar por el centro y 3 por el promotor o la *Contract Research Organisation* (CRO), asignándoles plazos hipotéticos, en días naturales, basados en la experiencia, correlacionándolas con las Tareas del proceso CEIC y ajustándolas al calendario real mensual. Para simplificar la visualización del proceso y el posterior análisis de eficiencia, las 7 Tareas se agruparon en 3 Etapas de orden superior:

Etapa Inicio (I), días transcurridos desde el día 5 del mes 1 (fecha CEICc) a la fecha de recepción por la UGC del primer borrador del contrato, previamente adaptado por el promotor/CRO a su EC (fecha Tarea 2): tiempo estimado, 13 días.

Etapa Negociación (N), días desde Tarea 2 hasta la fecha de envío de la versión final por la UGC al promotor/CRO para comienzo de firmas (Tarea 5): tiempo estimado, 40 días.

Etapa de Firmas (F), días desde Tarea 5 a fecha última firma por parte del centro (Tarea 7): tiempo estimado, 17 días.

En la tabla 3 se describen las Etapas y Tareas, el agente, los plazos hipotéticos estimados y los días del calendario mensual en que deberían ser realizadas para alcanzar el plazo objetivo.

Indicadores de tramitación, Inicio, Negociación y Firma en los plazos objetivo

El estudio del plazo invertido en gestionar un contrato estaría incompleto sin los datos de volumen de contratos en curso en las fechas objetivo. Para ello, se definieron unos nuevos indicadores de tramitación representativos de la distribución de la muestra en las Etapas de I, N o F en las fechas objetivo de interés y que permitieran estudios comparativos posteriores de mejora del proceso. Así, los indicadores de tramitación I-N-F₄₀, I-N-F₇₀ e I-N-F₁₀₀ expresarían el porcentaje de contratos respecto al total que habrían completado las Etapas I, N o F a fecha de dictamen CEIC de 40, 70 o

Tabla 1

Instituciones públicas participantes en el estudio piloto MINT&R[®]-cec, dependencia funcional de la Unión de Gestión de Contratos, ámbito de actuación y localización de su Comité de Ética de Investigación Clínica

Institución	Unidad de Gestión de Contratos	Ámbito de actuación	Localización del Comité de Ética de Investigación Clínica
Institut de Recerca del Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona	Fundación	Hospital	Hospital
Fundación Hospital Universitario La Fe, Valencia	Fundación	Hospital	Hospital
Fundación Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid	Fundación	Hospital	Hospital
Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia, Murcia	Fundación	Autonómico	Regional
Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga	Gerencial	Hospital	Autonómico
Fundación para la Formación y la Investigación de los Profesionales de la Salud de Extremadura, Mérida	Fundación	Autonómico	Regional
Fundación Complejo Hospitalario de Vigo, Vigo	Fundación	Complejo hospitalario	Autonómico
Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Gran Canaria, Las Palmas	Gerencial	Hospital	Hospital
Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid	Gerencial	Hospital	Hospital

Tabla 2

Número de contratos de las series mensuales y tiempo de seguimiento de cada serie hasta la fecha de corte del estudio

Serie	Recepción de la solicitud por el Comité de Ética de Investigación Clínica	Número de contratos	Porcentaje del total	Fecha de corte	Seguimiento en meses
Abr 2010	5-04-2010	30	10,4	31-01-2011	10
May 2010	5-05-2010	35	12,2	31-01-2011	9
Jun 2010	5-06-2010	65	22,6	31-01-2011	8
Jul 2010	5-07-2010	52	18,1	31-01-2011	7
Ago 2010	5-08-2010	2	0,7	31-01-2011	6
Sep 2010	5-09-2010	46	16,0	31-01-2011	5
Oct 2010	5-10-2010	58	20,1	31-01-2011	4

100 días, respectivamente, complementándose el dato con el porcentaje de contratos sin comenzar la tramitación a esa fecha (X).

Desarrollo del estudio

El estudio fue prospectivo. Las UGC recibieron un *dossier* del estudio piloto y aceptaron intentar alcanzar el objetivo de firmas en el plazo del CEIC, manteniendo sus propios procesos internos y con los mismos recursos disponibles. Todos aceptaron incorporar a sus procesos la Tarea 1, desencadenante del proceso, consistente en enviar la versión en vigor del modelo de contrato, por correo electrónico, al promotor/CRO en los días siguientes a la recepción de la solicitud de evaluación del EC por el CEIC e informando del interés del centro por agilizar la gestión y alcanzar el plazo objetivo. Todos los datos fueron registrados por las UGC en formularios individuales para cada contrato y analizados de forma centralizada. La identidad del promotor, investigador y CRO fue anonimizada. Los datos consisten en demográficos del EC, las fechas de las 7 Tareas y las incidencias más relevantes. Con anterioridad al inicio del estudio piloto y durante su realización se hizo una difusión general de la iniciativa a los distintos agentes, promotores y CRO. Las primeras barreras al proceso y resultados intermedios fueron presentados en octubre de 2010 en el XXIII Congreso de la SEFC¹⁰, y en noviembre de 2010 en el congreso de AMIFE¹¹.

Resultados

Datos demográficos de la muestra

Las UGC recogieron en tiempo real datos prospectivos de los 288 contratos relativos a participaciones centro en EC con medicamentos (PCEC).

Tabla 3

Mapeo MINT&R® en 7 Tareas y 3 Etapas del proceso de gestión del contrato de ensayos clínicos con medicamentos

Tarea	Agente	Descripción	Dato registrado	Calendario	Estimado	Etapas
Tarea #1, «modelo»	Centro	Envío del modelo de contrato e información al promotor/CRO a la recepción de la notificación del CEIC	Fecha de envío	Días 5-7 mes 1	3 d	Inicio, Est. 13 d
Tarea #2, «primera adaptación»	Promotor	Adaptar el modelo de contrato al ensayo clínico	Fecha de recepción	Días 8-17 mes 1	10 d	
Tarea #3, «primera revisión»	Centro	Primera revisión del contrato	Fecha de envío	Días 18-24 mes 1	7 d	Negociación, Est. 40 d
Tarea #4, «segunda finalización»	Promotor	Negociación e información interna. Aceptación final	Fecha de recepción	Día 25 mes 1 al día 19 mes 2	26 d	
Tarea #5, «versión final»	Centro	Edición versión final y envío a promotor para firmas	Fecha de envío	Días 20 al 26 mes 2	7 d	
Tarea #6, «firma promotor»	Promotor	Impresión, distribución interna para firmas promotor. Envío al centro por mensajería	Fecha de recepción	Día 27 mes 2 al día 8 mes 3	10 d	Firmas, Est. 17 d
Tarea #7, «firma centro»	Centro	Recepción, distribución interna para firmas. Información al IP	Fecha de envío	Días 9 al 15 mes 3	7 d	

CEIC: Comité de Ética de Investigación Clínica; CRO: Contract Research Organisation; d: días; IP: investigador principal.

Se registraron datos demográficos de cada contrato, el carácter internacional o nacional del EC, si era unicéntrico o multicéntrico, la fase del EC, el área terapéutica, el tipo de promotor, comercial (Farma) o no (Grupo Cooperativo, Fundación, Investigador), delegación o no a CRO, actuación del CEIC local como CEIC de referencia y la incorporación del centro al EC por solicitud inicial o por solicitud de ampliación de centros (tabla 4).

Los análisis posteriores de plazos y eficiencia se realizaron sobre una muestra válida de 256 contratos. No se consideraron los datos de 32 contratos correspondientes a 16 PCEC (5,5%) cancelados por el promotor, 12 (4,1%) denegados por CEIC/AEMPS, 3 (1%) perdidos en seguimiento, y uno (0,3%) no válido. El seguimiento de los contratos se realizó hasta el 31 de enero de 2011.

Contratos finalizados a fecha del dictamen del Comité de Ética de Investigación Clínica

El 7% de los contratos, 17 de los 256 que eran válidos, finalizaron la Etapa de F en un plazo igual o inferior al plazo objetivo de dictamen CEIC de 70 días. A fecha de corte estaban firmados 168 contratos del total de la muestra válida, de los cuales 4 lo fueron antes del día 40, 13 entre el día 40 y el 70, 32 entre el día 70 y el 100, mientras que 119 se firmaron en fecha posterior al día 100.

Indicadores de tramitación de los contratos a fecha del dictamen del Comité de Ética de Investigación Clínica

A fecha objetivo CEIC*70, el análisis transversal de los 256 contratos válidos resultó en lo siguiente: en el 53% (X) el promotor/CRO no había comenzado su tramitación con las UGC, en el 26% (I) las UGC habían recibido del promotor/CRO el primer borrador adaptado al protocolo, el 14% (N) había completado la Etapa de N, y el 7% había formalizado todas las firmas. En la figura 2

Tabla 4
Datos demográficos de los ensayos clínicos asociados a los contratos de la muestra

	Participación centro en ensayo clínico, n	Porcentaje	Porcentaje corregido
Ámbito			
Internacional	134	46,5	53,6
Nacional	116	40,3	46,4
Sin datos	38	38,0	
Participación			
Multicéntrico	238	82,6	96,7
Unicéntrico	8	2,8	3,3
Sin datos	42	14,6	
Promotor			
Farma	225	78,1	82,7
Academia	47	16,3	17,3
Sin datos	16	5,6	
CRO			
CRO sí	134	46,5	52,3
CRO no	122	42,4	47,7
Sin datos	32	11,1	
CEIC referencia			
CEIC ref. sí	85	29,5	34,0
CEIC ref. no	164	56,0	66,0
Sin datos	39	13,5	
Incorporación centro			
Solicitud inicial	213	74,0	90,6
Ampliación	22	7,6	9,4
Sin datos	53	18,4	
Fase ensayo clínico			
Fase I	15	5,2	6,4
Fase II	66	22,9	28,5
Fase III	127	44,1	54,8
Fase IV	24	8,3	10,3
Sin datos	56	19,4	
Área terapéutica			
Oncología	77	26,7	
Otros	54	18,8	
Neurociencias	25	8,7	
Hematología	22	7,6	
Cardiovascular	17	5,9	
Endocrinología	14	4,9	
Reumatología	13	4,5	
Oftalmología	11	3,8	
Antiinfecciosos	10	3,5	
Nefrología	8	2,8	
Digestivo	6	2,1	
Inmunología	5	1,7	
Alergia	4	1,4	
Metabolismo	4	1,4	
Respiratorio	4	1,4	
Dermatología	3	1,0	
Psiquiatría	3	1,0	
Ginecología	2	0,7	
Dolor/anestesia	1	0,3	
Trasplante	1	0,3	
Urología	1	0,3	
Sin datos	3	1,0	
Total	288	100	

CEIC: Comité de Ética de Investigación Clínica; CRO: Contract Research Organisation.

se muestra el estado de tramitación de la muestra en las fechas objetivo, días 40, 70 y 100.

A la vista del elevado porcentaje de contratos no iniciados, se analizaron los indicadores I-N-F en función del carácter internacional o local, del tipo de promotor, Laboratorio o Academia (Fundaciones, Grupos Cooperativos, Investigador), así como la gestión mediada o no por CRO. En la *tabla 5* se muestran los indicadores I-N-F₇₀ e I-N-F₁₀₀ en cada grupo. No se observan diferencias notables dentro de cada subgrupo ni comparado con el resultado global, a excepción del grupo con promotor no comercial, Academia, donde se observa un mayor retraso en el inicio de la

tramitación. Así, a día 70, el número de contratos sin comenzar es del 72 frente al 48% con promotor Laboratorio. El estudio de las tendencias en los otros subgrupos requiere un análisis posterior de la evolución de la muestra hasta la fecha de corte.

Tiempos de tramitación

Para el conjunto de los 168 contratos finalizados a fecha de corte, 31 de enero de 2011, la mediana del tiempo desde el envío del EC al CEIC (día 5 del mes 1) a la finalización de las firmas fue de 116 días (extremos 16-291, promedio 128 días).

Para el análisis de tiempos de las 3 etapas se utilizaron los datos de los 256 contratos válidos, siendo las medianas de Etapa I 46 días (extremos 2-231), N 35 días (extremos 1-233) y F 27 días (extremos 2-148). Se ajustaron estos valores proporcionalmente a los 116 días del proceso total indicado anteriormente, resultando medianas de 49, 38 y 29 días, respectivamente (*fig. 3*).

Análisis de Etapas y Tareas

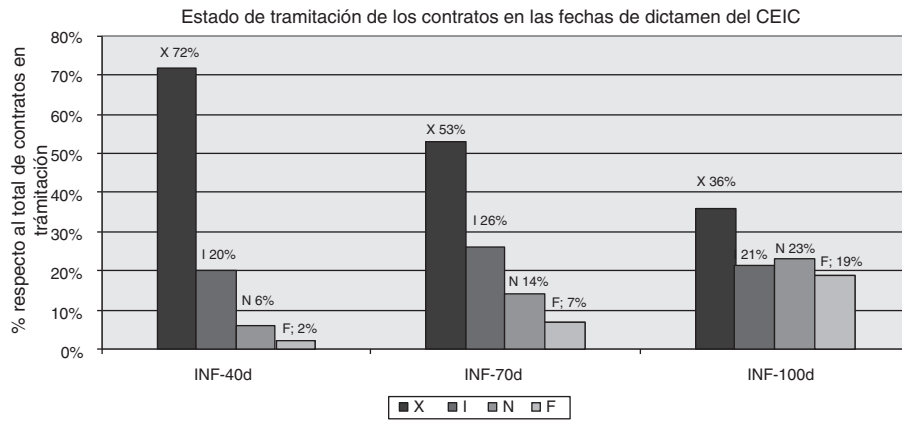
Etapa Inicio

En la Tarea #1, «el centro envía el modelo de contrato al promotor/CRO», la mediana de tiempo fue de 7 días (extremos 1-86, n = 241), frente a los 3 estimados en la hipótesis de partida. Se identificó que no hay establecidas vías de comunicación directas entre promotor/CRO y la UGC que permita a esta saber puntualmente cada mes si el centro participa en un nuevo EC, conocer los datos de contacto para enviar el *e-mail* al promotor/CRO y, por tanto, desencadenar el proceso de contrato. En ocasiones, la UGC debe esperar a la emisión del dictamen del CEIC o a que sea el promotor quien tome la iniciativa de ponerles en conocimiento de la participación de su centro en un nuevo EC. El flujo de información era más lento cuando CEIC y UGC están en instituciones distintas. Durante el estudio piloto, las UGC intentaron contactar mes a mes con sus CEIC para no retrasar la Tarea 1. Cuando la localización era común, hay que considerar el tiempo para que el CEIC registre la entrada en el sistema informático de cada nueva solicitud de EC. Esta Tarea se puede ralentizar en función de los recursos disponibles en el CEIC o en la UGC, pudiendo detenerse temporalmente en períodos vacacionales o por bajas temporales. En general, no hay un sistema de sustitución del personal que garantice la continuidad y uniformidad del servicio todo el año. Todo ello dificultó el registro previsto de la fecha real de entrada del nuevo EC al CEIC. Para estandarizar el análisis se decidió usar la fecha CEICc, día 5 de cada mes, en lugar de la fecha real de entrada.

Tarea #2, «el promotor/CRO envía el modelo adaptado al centro»: la mediana de tiempo fue de 39 días (extremos 1-217, n = 162), frente a los 10 estimados. Es el verdadero comienzo de la tramitación, con la recepción en la UGC del centro del primer borrador del contrato elaborado por el promotor/CRO. La fecha de recepción determina el final de la Etapa I y el comienzo de la Etapa N en este estudio piloto. Algunas UGC enviaron mensajes recordatorios, pero en general la elevada concentración de contratos de otros tipos de estudios, la limitación de recursos y de sistemas de alerta dificulta un seguimiento individual pormenorizado de cada contrato. Esta Tarea es la llave para el proceso global, su retraso tiene un efecto acumulativo y aumenta el volumen de contratos-en-trámite en la UGC. La demora en esta Tarea es clave para los tiempos globales del proceso.

Etapa Negociación

Tarea #3, «el centro revisa el primer borrador adaptado y lo envía al promotor/CRO»: la mediana fue de 9 días (extremos 10-126, n = 114), frente a los 7 estimados.



	Dictamen CEIC	T	X No iniciados	I Iniciados	N Negociados	F Firmados
INF-40d	Día 40	256	72% (184)	20% (53)	6% (15)	2% (4)
INF-70d	Día 70	256	53% (136)	26% (66)	14% (37)	7% (17)
INF-100d	Día 100	256	36% (92)	21% (55)	23% (60)	19% (49)

Figura 2. Indicadores de tramitación del total de la muestra en fechas objetivo de dictamen del Comité de Ética de Investigación Clínica, 40, 70 y 100 días a contar desde el envío a evaluación por dicho Comité.

CEIC: Comité de Ética de Investigación Clínica; INF-40d: Etapas de Inicio, Negociación y Firma a 40 días; INF-70d: Etapas de Inicio, Negociación y Firma a 70 días; INF-100d: Etapas de Inicio, Negociación y Firma a 100 días.

Tabla 5 Indicadores de la tramitación de los contratos por Etapas, Inicio, Negociación y Firma en las fechas objetivo de dictamen del Comité de Ética de Investigación Clínica, día 70 y día 100 por subgrupos

70 d					100 d				
Global	X	I	N	F	Global	X	I	N	F
n	136	66	37	17	n	92	55	60	49
100%	53%	26%	14%	7%	100%	36%	21%	23%	19%
70 d					100 d				
Global + internacional					Global + internacional				
n	60	32	20	8	n	43	23	32	22
100%	50%	27%	17%	7%	100%	36%	19%	27%	18%
Global + local					Global + local				
n	56	29	13	7	n	38	25	24	18
100%	53%	28%	12%	7%	100%	36%	24%	23%	17%
70 d					100 d				
Global + laboratorio					Global + laboratorio				
n	97	57	34	14	n	65	44	55	38
100%	48%	28%	17%	7%	100%	32%	22%	27%	19%
Global + academia					Global + academia				
n	31	8	1	3	n	22	10	4	7
100%	72%	19%	2%	7%	100%	51%	23%	9%	16%
70 d					100 d				
Global + sí CRO					Global + sí CRO				
n	61	33	16	5	n	45	22	30	18
100%	53%	29%	14%	4%	100%	39%	19%	26%	16%
Global + no CRO					Global + no CRO				
n	56	30	16	11	n	35	29	27	22
100%	50%	27%	14%	10%	100%	31%	26%	24%	19%

CRO: Contract Research Organisation; F: contratos que han completado todas las firmas; I: contratos con tramitación iniciada; N: contratos que han completado la negociación; X: contratos con tramitación no iniciada.

Global internacional frente a global local, subgrupos de contratos de la muestra total cuyo promotor se localiza fuera (internacional) o dentro (local) de España.

Global laboratorio frente a global academia, subgrupos de contratos de la muestra total con promotor comercial (laboratorio) o no comercial (academia).

Global sí CRO frente a global no CRO, subgrupos de contratos de la muestra total con mediación o no de una CRO en la gestión del contrato.

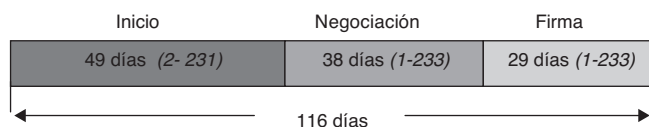


Figura 3. Tiempos (medianas) obtenidos en las etapas de tramitación del contrato de ensayos clínicos con medicamentos.

Tarea #4, «el promotor envía a la UGC el borrador final tras la negociación»: la mediana fue de 10 días (extremos 1-191, n = 93), frente a los 23 estimados.

Tarea #5, «el centro edita la versión final y la envía al promotor/CRO»: la mediana fue de 8 días (extremos 1-166, n = 91), frente a los 7 estimados. La Tarea #5 representa en este estudio el final de la Etapa N y el comienzo de la Etapa F. Los borradores de los contratos en tramitación suelen estar en formato no protegido, por ello la Tarea #5 requiere una comprobación minuciosa de los cambios introducidos en la versión definitiva. A excepción de un centro, la versión final es enviada por correo electrónico, excepto algún centro que la envía por mensajería al promotor para evitar modificaciones antes de la firma.

Hubo especial dificultad para que las UGC pudieran recoger las fechas para estas 3 Tareas, no rutinarias en sus procedimientos internos; ello redundó en una reducción importante del número de registros para el cálculo de tiempos.

Las Tareas #3 y #4 representan la auténtica Etapa negociadora y puede conllevar varias comunicaciones centro-promotor/CRO. Los centros no reportaron incidencias, bien porque no las hubo, bien por lo complejo de mantener un registro minucioso de los temas discutidos durante la negociación. Sería importante un estudio pormenorizado de las cláusulas objeto de controversia en caso de litigio¹².

Por procedimientos internos o regulatorios, al menos 3 de las 9 instituciones no pudieron pasar los contratos a Etapa de F hasta que el CEIC no hubo emitido el dictamen.

Etapa Firmas

Tarea #6, «período de firma por parte del promotor/CRO»: la mediana fue de 10 días (extremos 1-144, n = 147), que coincide con lo estimado. Este período incluye el tiempo de envío por mensajería desde la oficina del promotor hasta la UGC, uno o 2 días.

Tarea #7, «período de firmas en el centro»: la mediana fue de 14 días (extremos 1-97, n = 151), frente a los 10 estimados. Puede implicar de una a 3 firmas, gerencia, fundación e investigador principal. La mayor dificultad fue el grado de disponibilidad inmediata de los firmantes y la localización.

Discusión

El estudio piloto MINT&R[®]-cec demuestra que la integración del contrato en el período de evaluación del CEIC es factible en la práctica y que las principales barreras temporales se encuentran en la Etapa I y en la Etapa F. El retraso observado para comenzar la tramitación coincide con los datos del proyecto BEST⁵, que indica que la tramitación se inicia el día 18 previo al dictamen del CEIC. Haría falta un estudio de campo de las causas que dificultan a promotores/CRO preparar la primera versión del contrato; todo apunta a una elevada concentración de tareas y recursos en las 2 semanas previas y posteriores al envío a los CEIC, que posterga el comienzo de la tramitación de contratos. Establecer un calendario y duración para los contratos permitiría a ese 53% que a día 70 aún no ha comenzado, pasar en bloque a la fase de N. La barrera a la firma debida a los modelos de contrato que incluyen espacio para anotar la fecha del dictamen se ha resuelto en otras instituciones con una cláusula suspensiva¹³, de modo que el contrato solo es

efectivo cuando se cuenta con la autorización regulatorias, CEIC y AEMPS. Otra alternativa sería proceder a firmas y completar la fecha del dictamen justo antes de que el centro aplique su última firma. La indicación de firma anticipada fue recomendada ya en 2006 por el NHI en Reino Unido como parte de la estrategia nacional para promover una gestión más eficiente de la investigación¹⁴.

La participación de las 9 instituciones (tabla 1) ha sido absolutamente imprescindible para analizar el contrato en el total de ensayos del centro según la práctica habitual del mismo, exceptuando el sesgo positivo de la acción de envío del modelo de contrato al promotor. El proyecto no tuvo financiación y su principal motivación fue contribuir al estudio y mejora del proceso. Las instituciones corresponden a distintas comunidades autónomas y a muy diferentes estructuras y volumen de ensayos.

Se estima que la muestra analizada está en torno al 6% del total de PCEC en el país, basándonos en los 643 ensayos autorizados por la AEMPS en 2010¹⁵ y la media de 7,3 PCEC por EC en 2010, según el informe BEST⁵.

Datos adicionales de este estudio no presentados aquí apuntan a que la mitad de los contratos continúan en trámite transcurrido medio año. Eso da cuenta del volumen acumulado mes a mes de contratos en curso en cada centro, a los que se suman las enmiendas a contratos, los de ensayos con dispositivos, los de estudios observacionales y los de proyectos de investigación. Una gestión que realizan UGC con escasez de personal y sin sistemas de gestión de la información adecuados que faciliten el control y seguimiento documental. Por otra parte, hay que resaltar por la experiencia, que aún son muchos los centros que en el país no aceptan iniciar la tramitación hasta ser emitido el dictamen por el CEIC.

Estamos, pues, ante un proceso ineficiente, con plazos indeterminados, variable y arbitrario, que apenas ha mejorado en los últimos 15 años, salvo por el esfuerzo de promotores y centros, asignando cada vez más recursos para conseguir reducir plazos. Sería urgente acometer mejoras generalizadas, especialmente por el impacto que el contrato tiene en la participación de nuestro país en ensayos clínicos internacionales, la posibilidad de acceso a tratamientos y la repercusión económica y laboral. En línea con la filosofía de transparencia en la investigación clínica en cuanto a resultados¹⁶, se podría considerar la creación de un registro nacional de métricas que incluya los hitos relevantes de la gestión de los EC y, entre ellos, la fecha de inicio y fin del contrato, lo que permitiría conocer la evolución del proceso.

Información adicional

La sección Investigación clínica y bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a todos aquellos profesionales interesados en la investigación clínica y la ética de la investigación. El objetivo del ICB es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España (www.se-fc.org/icbdigital).

Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esta sección: Chiesi España, Grünenthal España, Gilead Sciences, Bayer HealthCare, PharmaMar, Roche Farma y AstraZeneca

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

BIOROI[®] Consulting: Beatriz Esteban, administración. Asesoramiento externa: Miguel Coronado, planificación; Andrea Ochoa,

metodológico; Aida Ortega Briones, tecnología y sistemas; Maribel Casas Serrano, estadísticos.

Institut de Recerca del Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona: Joan X. Comella, Mónica Anglada Baguena, Vanesa Rojas Sotomayor.

Fundación para la Investigación, Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) La Fe, Valencia: José Vicente Castell Ripoll, Beatriz Alcayde.

Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos, Madrid: Mar García Arenillas, Elena Sánchez García.

Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia, Murcia: Juan Pedro Serna Mármol, Javier Júdez Gutiérrez, Lola Serna Guirao, Javier López, Rosario García Gómez, Fátima Hernández.

Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga: Javier Esteban García, Ricardo Aragoncillo Ortiz.

Fundación para la Formación y la Investigación de los Profesionales de la Salud de Extremadura, Mérida: Felipe Saez Tello, César Martín Márquez, Diego Goenaga, Valeria Gallardo.

Fundación Complejo Hospitalario de Vigo, Vigo: Gloria García López, Paula Cerezo Álvarez, Marta Llobet.

Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Gran Canaria, Las Palmas: Miguel Angel Wood, María del Pino Campos Sánchez, Antonio Tugores, Alicia Diez del Pino.

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid: Enrique García Prieto, Florentino Pinacho Pelaez.

Bibliografía

1. International Conference on Harmonisation on Good Clinical Practice Guidelines. E6 (R1). 1996.
2. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. DOCE núm L 121 de 1/05/2001. p. 34-44.
3. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm 33 de 7/02/2004. p. 5429-43.
4. Kurzrock R, Pilat S, Bartolazzi M, Sanders D, van Wart Hood J, Tucker SD, et al. Project Zero Delay: A process for accelerating the activation of cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2009;27:4433-40.
5. Plataforma Tecnológica Española, Medicamentos Innovadores. Proyecto BEST. Farmaindustria. BDMetrics, Datos y Análisis 11ª publicación, 2012.
6. Paz-Ares Rodríguez T, Darna Galobart P. Cuestiones jurídicas relacionadas con los contratos de realización de ensayos clínicos. Cuadernos de Derecho Farmacéutico. 2006. n.º 16.
7. Ministerio de Sanidad y Consumo; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano a partir del 1 de mayo de 2004 (versión n.º 6, Mayo de 2008).
8. Dilts DM, Sandler AB. Invisible barriers to clinical trials: The impact of structural, infrastructural, and procedural barriers to opening oncology clinical trials. *J Clin Oncol*. 2006;24:4545-52.
9. Dilts DM, Sandler AB, Cheng SK, Crites JS, Ferranti LB, Wu AY, et al. Steps and time to process clinical trials at the cancer therapy evaluation program. *J Clin Oncol*. 2009;27:1761-6.
10. Briones Carrillo L, García Arenillas M, Alcayde Torres B, Cerezo Álvarez P, Martín Márquez C, Serna Guirao L, et al. Sponsor, CRO, Ethics Committee and site managing central units interaction in clinical trial contract management initial tasks. Preliminary data from pilot study MINTAR-cec. XXIII Congreso SEFC. Octubre 2010.
11. Briones Carrillo L, García Arenillas M, Villavicencio L, Cerezo Álvarez P, Martín Márquez C, Júdez Gutiérrez J, et al. Indicadores de eficiencia a tiempo real del contrato de ensayos clínicos, según el estudio piloto MINTAR-CEC. IX Congreso AMIFE. Noviembre 2010.
12. Mello MM, Phil M, Clarridge BR, Studdert DM. Academic medical centers' standards for clinical-trial agreements with industry. *N Engl J Med*. 2005;352:2202-10.
13. Alonso-Alegre Fernández de Valderrama G. La condición suspensiva puede evitar retrasos en el inicio de un ensayo clínico. *Revista Estudios Clínicos y Observacionales de Productos Farmacéuticos de la Comunitat Valenciana, Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios*. vol. II, 05/2010.
14. Guidance for the model Clinical Trial Agreement for Pharmaceutical and Biopharmaceutical Industry sponsored research in NHS Hospitals. National Institute for Health Research, UK. (mCTA; 1; 2011 version).
15. Agencia Estatal «Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios». Memoria de Actividades 2011;31-4.
16. Pérez-Mañá C, Llonch C, Farré M. Transparencia en la investigación clínica: registro de los ensayos clínicos y publicación de resultados. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:593-7.