

Investigación Clínica y Bioética

Boletín de la Sociedad Española de Farmacología Clínica dirigido a los Comités Éticos de Investigación Clínica

Comités de Ensayos Clínicos: duración del proceso de revisión y aprobación de protocolos en España. Un estudio prospectivo

El proceso de evaluación de protocolos de ensayos clínicos por los Comités de Ensayos Clínicos (CEC) tiene una importante repercusión sobre los tiempos de desarrollo de los proyectos de investigación clínica, y por consiguiente sobre su correcta planificación. De ahí el interés de su análisis. Los retrasos en el inicio de proyectos de investigación debidos a este proceso de evaluación han despertado una comprensible preocupación,^{1,2} y es muy probable que ésta sea aún mayor en el futuro, dada la tendencia actual a buscar activamente medios para acortar el tiempo necesario para el desarrollo clínico de fármacos.³ Por otra parte, el análisis de los factores que podrían influir, positiva o negativamente, en el tiempo empleado en el proceso de evaluación de protocolos de ensayos clínicos es interesante porque sus resultados pueden sugerir acciones que puedan mejorar dicho proceso.

Material y métodos

Se analizó el curso de los 10 primeros protocolos de ensayos clínicos con fármacos sometidos por nuestra compañía a diferentes CEC desde el 1 de julio de 1992. Se confeccionó previamente una base de datos para recoger una serie de características relacionadas con los protocolos y los CEC. Se recogió la siguiente información: tipo (ensayo local o multinacional) y fase del protocolo, características esenciales del diseño (comparativo, uso de placebo, enmascaramiento y tipo, uni o multicéntrico, etc.), tiempo (días) desde la remisión del protocolo (por el investigador) hasta la aprobación del CEC y desde ésta hasta la recepción de los documentos en nuestras oficinas, número de miembros del CEC, número de copias del *dossier* solicitadas, fre-

cuencia de las reuniones del CEC, petición (y tipo, si procede) de aclaraciones/modificaciones, y necesidad de pagar una cantidad de dinero por anticipado en concepto de tasa de evaluación. Dado que la actividad de los CEC durante el mes de agosto es prácticamente nula, se sustrajeron los días correspondientes a dicho mes en caso necesario. Se analizaron los datos de todos los CEC cuyas resoluciones fueron recibidas antes de julio de 1993, con el fin de evitar cualquier sesgo que pudieran introducir las primeras fases de la entrada en vigor de la nueva legislación sobre ensayos clínicos,⁴ en agosto de este año. Los resultados se expresan como la mediana y el intervalo.

Resultados

Los 10 protocolos comprendían seis fármacos de cuatro áreas terapéuticas diferentes (antiinfecciosa, cardiovascular, oncología y urología) y su realización estaba prevista en un total de 40 centros. Los protocolos fueron evaluados por 26 CEC diferentes. Todos los protocolos fueron aprobados por los CEC y por el Ministerio de Sanidad y Consumo. Todos los estudios eran multicéntricos, ocho de ellos eran controlados (en cuatro de ellos el control era placebo) y siete eran a doble ciego. Ocho de los 10 protocolos eran multinacionales (dos de fase II y seis de fase III, evaluados por un total de 19 CEC diferentes) y dos eran locales (uno de fase III y uno de fase IV, evaluados por un total de 11 CEC diferentes).

Todos los CEC pertenecían a hospitales con docencia, pertenecientes a 17 ciudades del territorio español. Once (42%) de los hospitales tenían más de 1.000 camas, nueve (35%) entre 500 y 1.000 camas y seis (23%)

menos de 500 camas; en este último grupo se incluyó un centro monográfico (oncológico). Los CEC estaban constituidos por 3-13 miembros (mediana 9), y solicitaron seis copias del *dossier* (intervalo 2-14). Todos los CEC requerían que la documentación fuera remitida entre una y dos semanas antes de la fecha de la reunión. Los CEC se reunían mensualmente (14; 54%) o con frecuencia variable, cada dos o tres meses o según el número de protocolos disponibles para evaluación (12; 46%). Once de los 26 (42%) solicitaron al promotor el pago anticipado de una cantidad (entre 40.000 y 70.000 ptas) para evaluar el protocolo. Estos CEC tenían el mismo número de miembros (nueve) que los que no requerían dicho pago, y la proporción de CEC que se reunían mensualmente era similar independientemente de que se solicitara o no dicho pago (55 frente a 53%). Doce CEC (46%) pertenecían a centros de las Comunidades Autónomas de Madrid (siete) o Cataluña (cinco), lo que representaba 22 de las 40 solicitudes presentadas (55%). Ocho CEC evaluaron más de un protocolo.

El tiempo mediano transcurrido desde la remisión de la documentación hasta la aprobación fue de 40,5 días (intervalo 7-110 días). La tabla 1 muestra los valores correspondientes según las diferentes características de los CEC. Según la fase del protocolo, los tiempos fueron 10 y 39 días para los protocolos de fase II y III, respectivamente. El tiempo mediano transcurrido desde la aprobación a la recepción de los documentos en nuestras oficinas en Madrid fue de 11 días (intervalo 1-39 días), siendo prácticamente igual para los CEC de Madrid en comparación con los de otras ciudades (10,5 y 12 días, respectivamente). En total, el tiempo mediano transcurrido desde la remisión de la documentación hasta la recepción de la resolución en nuestras oficinas fue de 52 días (intervalo 9-136 días).

Ocho CEC diferentes, de los que dos lo hicieron en dos ocasiones, nos remitieron 13 peticiones de aclaración (que no requerían cambios en el protocolo) y tres de modificación de protocolo, que afectaban a

seis protocolos (60%). Las características de las aclaraciones requeridas se resumen en la tabla 2. Las tres modificaciones solicitadas afectaban a dos protocolos en los apartados “criterios de inclusión/exclusión” (dos) y “consentimiento informado” (uno). El impacto de las aclaraciones sobre la duración del proceso de evaluación fue variable, aunque se observó una cierta tendencia a que el proceso fuera más largo (42 frente a 33 días para los protocolos sobre los que no se solicitaron aclaraciones). Un CEC requirió la presencia de un representante del promotor (o del investigador) para poder, en caso necesario, formularle preguntas durante la reunión de evaluación. Este método se tradujo en tiempos de evaluación significativamente más cortos, como puede comprobarse por el hecho de que este CEC, que evaluó tres protocolos diferentes y solicitó aclaraciones sobre dos de ellos, mostró de forma constante un menor tiempo desde la remisión de la documentación hasta su aprobación (7-15 días). La tendencia anteriormente mencionada a que el proceso fuera más largo cuando se solicitaron aclaraciones se mantuvo cuando se excluyó este CEC del análisis (42,5 frente a 36 días).

Discusión

Por lo que sabemos, este es el primer estudio prospectivo de este tipo realizado en nuestro país. Aunque constituyen sólo una pequeña proporción del número total de CEC activos en España en 1992, que era de 130,⁵ los CEC incluidos en el mismo son ilustrativos de la situación general en nuestro país: nueve de ellos se encuentran entre los 12 que evaluaron el 45% de los protocolos de ensayos clínicos realizados en España entre 1982 y 1988.⁶ La distribución geográfica fue también similar: nuestro 55% de solicitudes en Madrid y Cataluña está próximo a la cifra del 60% de ensayos evaluados en estas comunidades respecto al total nacional durante el período mencionado.⁶ Por último, la distribución por fases es asimismo paralela, siendo nuestras cifras de fase II (20%) y III (70%) muy parecidas a las nacionales (15 y 69 % respectivamente).⁶

Tabla 1. Días transcurridos desde la remisión de la documentación hasta la aprobación de los protocolos según las características de los Comités de Ensayos Clínicos (CEC)

	Número de miembros		Frecuencia de reuniones		Pago anticipado	
	<9	9	Mensual	Variable	Sí	No
Número de solicitudes	18	22	25	15	20	20
Tiempo, (mediana)	30	41,5	30	49	41,5	30

Tabla 1. Aclaraciones requeridas por ocho CEC en 24 solicitudes de seis protocolos diferentes

Tipo de aclaraciones	Número de veces ^a	Número de protocolos ^b	Número de CEC que evaluaron el (los) protocolo(s) ^c
Diseño/métodos			
- Objetivos/variables de evaluación	6	4	20
- Tamaño de la muestra	1	1	5
- Otros	1	1	4
Información adicional sobre el fármaco	1	1	4
Varios	4	4	4
Total	13	11	37

^a Número de veces en que se solicitó una aclaración (sobre esta cuestión) en cualquiera de las 24 solicitudes.

^b Número de protocolos afectados (algunos lo fueron en más de una cuestión).

^c Número total de CEC involucrados en la evaluación de los protocolos referidos en cada cuestión que suscitó aclaración.

La falta de estandarización de procedimientos entre los distintos CEC puede ser un problema del proceso de evaluación. En este sentido, llama la atención la diversidad encontrada en los distintos comités de nuestro estudio, reflejada, entre otras cosas, por la amplia variabilidad en el número de miembros (entre 3 y 13), que parece excesiva para la misma función. En cuanto a las clarificaciones sobre objetivos/variables de evaluación, hay que resaltar que cuatro de las seis recibidas se referían al mismo protocolo, lo que podría explicarse por el diseño un tanto inhabitual de éste, dado que pretendía evaluar dos métodos diferentes de valoración de la respuesta (que eventualmente podrían inducir diferentes actitudes terapéuticas) con el mismo fármaco, en lugar del clásico ensayo de eficacia/seguridad de un fármaco. Otro hecho que también refleja una gran variabilidad, y que puede suponer una carga considerable de trabajo para el promotor, es el número de copias solicitadas del *dossier*, que implica una media de 1200 páginas requeridas por cada CEC.

En cuanto a los tiempos de resolución, los encontrados en este estudio (40,5 días) son algo superiores a los de países como Francia (que tiene, por ley, cinco semanas + 30 días si se solicitan aclaraciones).⁷ Este país cuenta además con una ventaja adicional significativa en cuanto a los ensayos clínicos multicéntricos, para los que basta someter la documentación a un único CEC; la eventual aprobación de este único CEC es válida para la totalidad de centros involucra-

dos en el ensayo clínico,⁷ y esto elimina el impacto de la variabilidad que inevitablemente se produce cuando en el proceso intervienen varios CEC. Parece lógico que la petición de aclaraciones/modificaciones se traduzca en tiempos más largos de evaluación (alrededor de una semana más).

La implantación de nuevos procedimientos normalizados de trabajo, la mayor uniformidad en la composición de los comités, ambas como consecuencia de la entrada en vigor de la nueva normativa sobre ensayos clínicos,⁴ así como la creciente experiencia de sus miembros, deben hacer que contemplemos el futuro con esperanza y que podamos confiar en que el proceso de evaluación de los protocolos de ensayos clínicos en nuestro país, superado el período inicial de adaptación a la nueva legislación, será suficientemente ágil como para no constituir un obstáculo a la participación de centros españoles en los proyectos internacionales, tanto en los ensayos clínicos promovidos por la industria farmacéutica como por grupos cooperativos internacionales (EORTC, ISIS, etc.).

Agradecimientos

Agradecemos al Dr A. González y a M. Salcedo, P. Téllez y P. Vítu su valiosa colaboración en la recogida de los datos necesarios para la realización de este estudio.

Referencias

1. Danks D. Ethics committees *Lancet* 1991;337:369.
2. Wells FO, Griffin JP. Ethics committees for clinical research: experience in the United Kingdom. *Drugs* 1989;37:229-32.
3. Blake P, Ratcliffe MJ. Can we accelerate drug development? *Drug Information Journal* 1991;25:13-8.
4. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril de 1993 por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. BOE, 13 de mayo de 1993, 114:14346-64.
5. Avendaño C, Sainz M. Perspectivas de la investigación clínica con medicamentos en España. En: *Administración sanitaria e industria farmacéutica*. I Reunión Conjunta AEFI-AMIFE. Madrid: Universal Printing 1993:5-15
6. Serrano MA, García Alonso F, González de Suso MJ, Tristán C, Galende I, de Abajo F, Rubio C, Carcas A. *Ensayos clínicos en España*. Serie de Monografías Técnicas de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, nº17. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1990.
7. Schulhof JP. Consultative ethics committees in France. *Applied Clinical Trials* 1993;2:44-7.

Nota. El original de este estudio ha sido publicado en *IRB. A Review of Human Subjects Research*, 1995;17:6-9 con el título "Clinical trials committees: how long is the protocol review and approval process in Spain? A prospective study".

R Ortega, R Dal-Ré. Departamento de Investigación Clínica, SmithKline Beecham Pharmaceuticals. Madrid.

Consejo editorial: Diego Gracia (Director), Joan-Ramon Laporte (Jefe de Redacción), Carles Vallvé (Secretario), Olav Bakke, Antonio Carcas, Joan Costa, Magí Farré, Inés Galende, M^a Isabel Lucena, Jordi Llinares, M^a Dolores Montero, Carlos Rodríguez, Pau Salvà, M^a Antonia Serrano.

Comité de redacción: Olav Bakke, Inés Galende, Joan-Ramon Laporte, M^a Antonia Serrano, Carles Vallvé.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica
ISSN 1131-8910
Dep. Legal B-4772-1996

Servicio de Farmacología Clínica
CSU Vall d'Hebron
08035 Barcelona

Tel.: 934 28 3029
Fax: 934 89 4109
Suscripción: 1.300 ptas al año

El Boletín *ICB* es editado trimestralmente por la Sociedad Española de Farmacología Clínica gracias a una ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo. Además, las siguientes instituciones contribuyen a su publicación: Alcon-Iberhis, Almirall, Asta, Boehringer Ingelheim, Ciba-Geigy, Esteve, Faes, Ferrer, Glaxo, Grifols, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Otsuka, Prodes, Roche, Rovi, Sandoz, Sanofi, Searle, Serono, SmithKline Beecham, Uriach, Vita, Zambon y Zeneca. Los artículos y notas publicados en *ICB* no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.