

17

El futuro de los ensayos clínicos
con medicamentos

El sentido y las razones del cambio

CÉSAR HERNÁNDEZ GARCÍA
MARIANTONIA SERRANO CASTRO
LUIS ARTURO PÉREZ BRAVO

SUMARIO

1. Introducción	440
2. Situación de la investigación clínica en la Unión Europea y España	441
3. ¿Realmente es necesario realizar investigación clínica en nuestro país?	447
4. El futuro de los ensayos clínicos	450
4.1. Tendencias globales de la investigación clínica con medicamentos	450
4.2. Cambios en la regulación europea de ensayos clínicos con medicamentos	454
4.3. Cambios en la normativa española de ensayos con medicamentos	456
5. Conclusiones	458
Referencias	459

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. La Unión Europea se encuentra inmersa en un proceso de revisión de la legislación vigente de ensayos clínicos con medicamentos. Los cambios planteados pretenden simplificar el proceso de autorización de un ensayo y facilitar la actividad investigadora en una situación de pérdida de competitividad relativa de la Unión Europea con respecto a otros países en esta materia.
2. La actual legislación española también se encuentra en proceso de revisión. Aunque la autorización de ensayos clínicos con medicamentos se ha mantenido estable desde 2007 a 2012, se han identificado elementos de mejora y simplificación de los procedimientos que pueden contribuir a mejorar la competitividad de España en este campo.
3. Potenciar la investigación clínica y ser competitivos en este área es una necesidad para el país que favorece tanto a pacientes como a investigadores, al sistema nacional de salud y al tejido industrial.
4. Las necesidades reales deben marcar la agenda de la investigación clínica, con independencia de otros condicionantes. Las administraciones deben tener su propia agenda de investigación y colaborar con grupos cooperativos de profesionales para tener una investigación fuerte con promoción no comercial.
5. La investigación clínica no puede estar secuestrada por el desarrollo industrial de medicamentos o por la regulación de los mismos. La investigación clínica promovida por la industria debería tener un retorno independiente del precio de la innovación.
6. El avance vertiginoso de la tecnología (la farmacogenética, por ejemplo) supone un beneficio para la sociedad y el conocimiento, pero conlleva algunos riesgos que deben ser controlados.

1. INTRODUCCIÓN

Discutir sobre el futuro de los ensayos clínicos con medicamentos en España y en la Unión Europea (UE) se antoja difícil sin reflexionar, siquiera brevemente, sobre los aspectos sociales, económicos y políticos que enmarcan la situación de cambio en la que estamos inmersos. La globalización, el vertiginoso desarrollo científico y tecnológico, la abundancia de información o el final de la era industrial, tal y como la hemos conocido hasta ahora, no son ajenos a los cambios que se han producido, y se van a seguir produciendo, en un área de desarrollo humano como es la investigación clínica. Como tampoco lo son los cambios demográficos en la UE (incremento de la expectativa de vida y baja natalidad, así como sus respectivas consecuencias), los cambios en las expectativas sociales e individuales marcadas por un cierto relativismo ideológico, o la búsqueda de la calidad de vida incluso por encima de otros resultados en salud. Todo ello, además, en un contexto de cambios en las actividades económicas, en la organización del trabajo, en las formas de vida, con una tendencia marcada a la organización en redes (redes de investigadores, redes de pacientes) en un entorno que desafía los paradigmas de la gran industria, con una concentración del poder financiero que marca de alguna manera el desarrollo limitándolo a sus necesidades. Pero, al mismo tiempo, en un entorno multicultural en el que se reavivan los fenómenos de exclusión social y los retos a la sostenibilidad de los sistemas socio-sanitarios clásicos. En definitiva, la per-

sonalización frente a la estandarización de los procesos, los equipos como base del avance, la autonomía individual y colectiva frente al control centralizado de los procesos, las redes de conocimiento y el individuo adueñándose del centro del sistema.

En esta situación, el motor de los ensayos clínicos con medicamentos, de la investigación clínica en general, sigue siendo la existencia de necesidades médicas (quizá habría que decir sociosanitarias) no cubiertas, pero el entorno en el que se desarrolla ha cambiado notablemente, al mismo ritmo que ha cambiado la sociedad. El problema no es ya cómo proteger más y mejor a los sujetos que participan en la investigación clínica, aunque obviamente se puede progresar en cualquier aspecto. La connotación negativa que acompañó a la investigación en seres humanos durante algunas décadas del siglo XX ha sido superada, primero, por el Código adoptado en Nüremberg en 1947 y, definitivamente, por la Declaración de Helsinki de 1964 incorporada a las legislaciones europea —Directiva 2011/20/CE—¹ y nacional —Real Decreto 223/2004—.² La protección de los derechos, el bienestar y la dignidad del ser humano constituye el elemento vertebrador de la legislación. Esta garantiza también que los resultados sean de calidad y, por lo tanto, útiles para sus fines. La necesidad de cambio tampoco deriva, aunque sí en alguna medida como veremos más adelante, de un cambio radical de la metodología para realizar los ensayos clínicos. El motor del cambio proviene de la necesidad de adaptarse a un entorno, no ya disperso sino globalizado,

en el que el conocimiento generado en terceros países es tan válido como el que se desarrolla localmente. Un entorno en el que la capacidad de desarrollo de nuevos medicamentos, sobre todo en las primeras fases, no requiere de la presencia de una gran industria detrás. Un entorno en el que los investigadores independientes multiplican su potencia trabajando en equipo. En definitiva, un entorno en el que es necesario incrementar la competitividad de la UE frente a terceros países porque, de otra manera, puede terminar teniendo un papel meramente testimonial en el campo de la investigación clínica. Todo ello con pacientes que pugnan por ser elementos centrales del proceso, venciendo la tradicional asimetría de conocimiento y ejerciendo su papel, imponiendo sus valores y necesidades.

La UE y España, como Estado miembro, están actualmente inmersas en un proceso de revisión de la legislación de ensayos. Estos cambios se centran sobre todo en cuestiones organizativas que favorezcan este incremento en la competitividad dentro del entorno actual. Después de más de 10 años de legislación se han identificado áreas potenciales de mejora que pueden corregir algunos errores y hacer más atractiva la investigación en Europa y también en nuestro país.

2. SITUACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN LA UNIÓN EUROPEA Y ESPAÑA

Los fenómenos de globalización, la «industrialización» de la investigación clínica, esto es, la creación de una industria de la investigación clínica subcontratada

por la industria farmacéutica,³ y la necesidad de acortar los ciclos de desarrollo de los nuevos medicamentos han tenido como consecuencia un desplazamiento de los ensayos promovidos por la industria farmacéutica desde las regiones más desarrolladas de Norteamérica, Europa y Australia a países de Europa del Este, Sudamérica y Asia.

Según datos de la Comisión Europea,⁴ en la UE y el Espacio Económico Europeo se presentan cada año alrededor de 4.400 solicitudes de autorización de ensayos clínicos con medicamentos (figura 1), de los cuales un 24% corresponden a solicitudes de un mismo ensayo en varios países de la UE. Estos ensayos se distribuyen, aproximadamente, en un 79% de ensayos promovidos por la industria farmacéutica y un 21% por otro tipo de promotores como, por ejemplo, instituciones académicas u otros promotores sin interés comercial (figura 2), si bien es cierto que los porcentajes varían mucho de unos países a otros. Los datos disponibles indican que el número de solicitudes de autorización de ensayos clínicos en la UE ha caído aproximadamente un 18% entre 2007 y 2012, los costes medios se han incrementado y los plazos para iniciarlos se han alargado en promedio.

La situación en España es ligeramente distinta a la del conjunto de la UE ya que entre un 60 y un 70% de los ensayos clínicos autorizados en España tienen carácter multicéntrico y multinacional, aunque no necesariamente involucren exclusivamente a países de la UE. Además, en el periodo 2007-2012, el número de autorizaciones de ensayos creció en España en un promedio de un 3,8% anual

(figura 1).⁵ Mientras que se ha mantenido el número de ensayos promovidos por las compañías farmacéuticas, el número de ensayos promovidos por investigadores, grupos cooperativos, universidades y sociedades científicas creció en el mismo periodo de tiempo desde un 23% hasta

el 27% del total de los ensayos clínicos autorizados (figura 2). La incentivación de este tipo de investigación mediante convocatorias públicas dentro de los planes estatales de investigación científica y tecnológica,^{6,7} y en concreto, las convocatorias de ayudas para el fomento de la

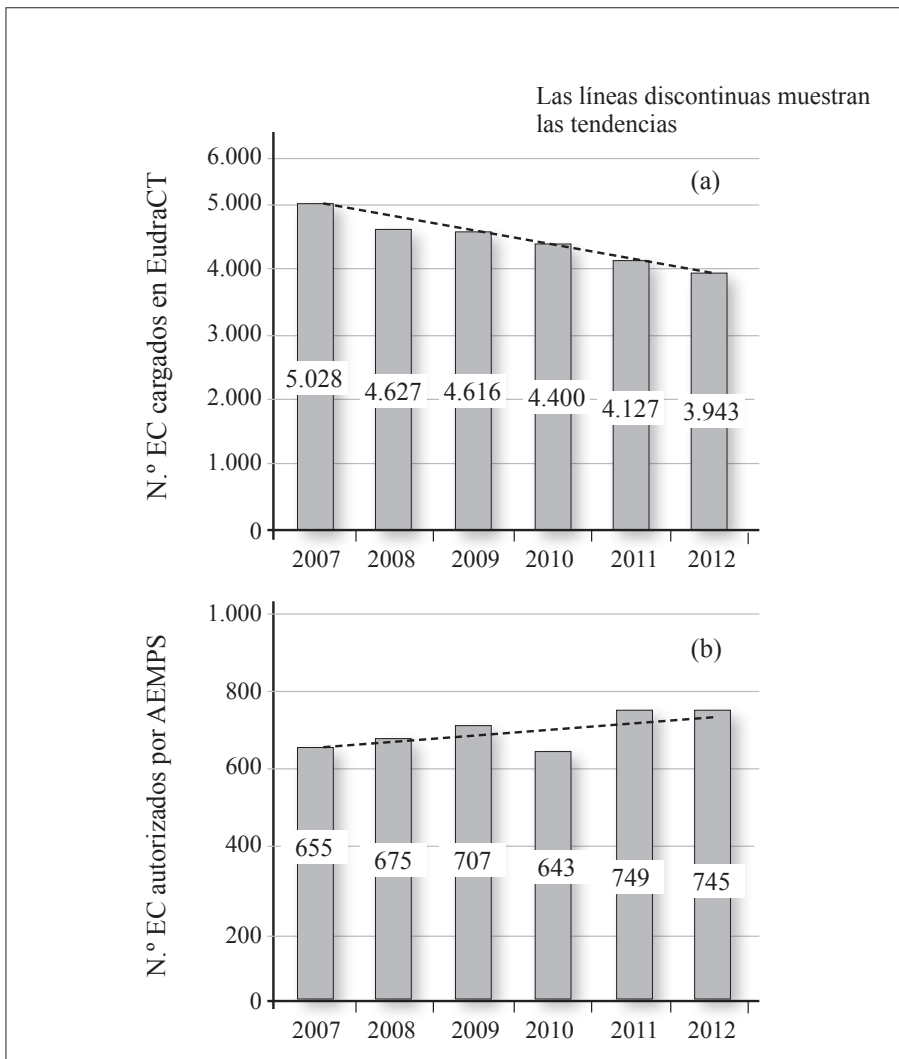


Figura 1. (a) N.º de ensayos clínicos (EC) cargados en EudraCT para el conjunto de la Unión Europea por año de carga¹³
 (b) N.º de ensayos clínicos autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) por año de autorización⁵

investigación clínica independiente del Ministerio de Sanidad, han tenido, con toda seguridad, un alto impacto en esta evolución.

Con respecto a las fases de la investigación clínica, la tabla 1 muestra

los porcentajes de cada una de ellas en una serie temporal de seis años para el conjunto de la UE, España, Reino Unido, Italia, Holanda, Alemania, Francia, Hungría y Polonia. Mientras que los porcentajes en España son muy simi-

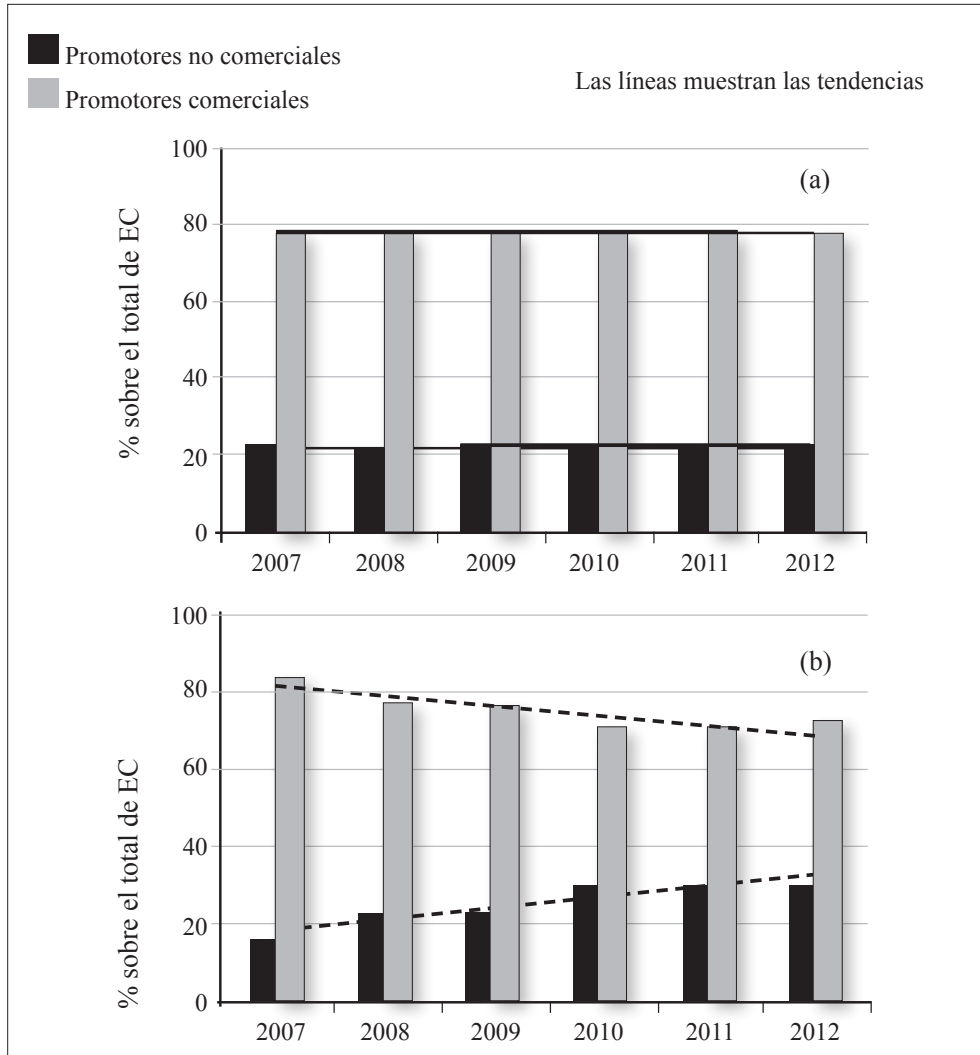


Figura 2. (a) Porcentaje de ensayos clínicos (EC) de promotores no comerciales y comerciales para el conjunto de la Unión Europea por año de carga en EudraCT¹³

(b) Porcentaje de ensayos clínicos de promotores no comerciales y comerciales para el total de ensayos autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios por año de autorización⁵

Tabla 1. Porcentaje de ensayos clínicos (EC), fases I a IV, sobre el total de ensayos autorizados entre 2007 y 2012 en España y algunos países de la Unión Europea (UE)

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Porcentaje de EC Fase I. Farmacología humana						
Conjunto UE	17	18	19	19	17	17
España	14	16	16	17	16	18
Reino Unido	30	29	28	29	32	28
Holanda	21	21	21	17	23	23
Italia	2	8	8	9	9	6
Alemania	26	27	30	28	25	27
Francia	22	24	21	20	21	21
Hungría	8	14	11	10	8	10
Polonia	8	9	7	9	9	8
Porcentaje de EC Fase II. Exploratorios de eficacia						
Conjunto UE	30	29	31	27	30	32
España	31	27	34	29	31	33
Reino Unido	26	25	30	26	30	31
Holanda	23	22	24	21	25	23
Italia	41	35	38	36	37	38
Alemania	31	31	32	30	33	33
Francia	31	31	33	32	34	35
Hungría	27	28	34	26	31	36
Polonia	32	32	37	32	30	35
Porcentaje de EC Fase III. Confirmatorios de eficacia						
Conjunto UE	41	42	40	45	42	42
España	41	40	35	39	39	38
Reino Unido	25	28	25	29	24	29
Holanda	25	29	29	29	27	30
Italia	46	46	38	42	44	42
Alemania	34	33	32	34	33	34
Francia	36	37	37	39	36	36
Hungría	57	50	50	57	53	50
Polonia	54	54	50	54	54	53

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Porcentaje de EC Fase IV. Seguridad y eficacia adicionales						
Conjunto UE	13	11	10	9	11	9
España	13	17	15	15	14	11
Reino Unido	19	18	16	16	14	13
Holanda	31	27	26	34	25	24
Italia	12	12	16	14	10	14
Alemania	9	9	7	8	9	6
Francia	11	9	9	9	9	8
Hungría	8	7	6	7	7	5
Polonia	5	6	6	4	6	4

lares a los del conjunto de la UE, las diferencias entre estos seis países son notables.

En un análisis llevado a cabo en 2007 por Thiers *et al.*⁸ sobre 36.249 centros de ensayos clínicos incluidos en el registro ClinicalTrials.gov, se puso de manifiesto que Estados Unidos ocupaba el primer lugar, multiplicando por ocho los centros de ensayos de Alemania que ocupaba la segunda posición. Los cinco primeros países del mundo, todos ellos de las regiones más desarrolladas y entre los que España se encontraba en quinto lugar, copaban el 66% de todos los centros de ensayos clínicos. Sin embargo, el estudio ponía ya de manifiesto que las regiones del este de Europa, Sudamérica, Asia, y África sumaban ya el 17% de los centros en los que se reclutaban pacientes. Además, mostraba que en países como India y China, que partían prácticamente de cero en 2002, habían crecido enormemente en pocos años, lo que, unido a su potencial por el aún escaso número de centros activos,

hacía suponer una mayor capacidad de crecimiento en los siguientes años. Esta tendencia se ha visto confirmada en otros estudios que han utilizado diferentes registros como fuente de datos.⁹ Este desplazamiento de la investigación clínica promovida por la industria hacía países diferentes a los clásicos de Occidente, no se ha visto, sin embargo, acompañado por una mayor presencia de investigadores locales en los proyectos, que siguen en manos de los grandes centros promotores en las áreas tradicionales.¹⁰

Según datos recientes de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA),¹¹ más del 60% de los pacientes incluidos en ensayos clínicos confirmatorios de eficacia que sirvieron de base para la solicitud de autorización de un medicamento entre enero de 2005 y diciembre de 2011 provenían de terceros países (véase capítulo 3, tabla 6). Como consecuencia de ello, las necesidades de actividades de inspección de las Normas de Buena Práctica Clínica de los países

de la UE en terceros países se han incrementado hasta un punto en el que solo mediante la colaboración internacional está siendo posible abordarlas.

En resumen, la *industrialización* de los ensayos clínicos³ está teniendo como consecuencia un desplazamiento relativo de la investigación clínica hacia países no occidentales, si bien el peso de los Estados Unidos era tan abrumador que se sigue manteniendo en primer lugar. Este desplazamiento se produce como consecuencia de la necesidad que tiene la industria de disponer de un número de pacientes para ser incluidos en ensayos suficientemente grande, de la rapidez con la que estos pueden ser reclutados, y de la intención de mantener los costes de la investigación clínica tan bajos como sea posible (véase capítulo 3). Sin embargo, ello está abriendo un debate intenso sobre el marco legal de la investigación clínica en terceros países y, sobre todo, respecto a las implicaciones éticas de este desplazamiento. En otras palabras, si los ensayos que se realizan en terceros países cumplen o no con los postulados éticos que nos hemos marcado en Europa y Norteamérica, y cuál es la capacidad de estos países para imponer sus postulados éticos a terceros países.^{12,13} A este respecto, cabe resaltar que, más allá del incremento de las necesidades de inspección en terceros países, estos ensayos están siendo aceptados por la EMA, por lo que no cabe dudar de que se estén realizando de acuerdo a los postulados éticos que la UE exige.

En Europa no todos los países están sufriendo por igual esta tendencia globalizadora. Mientras que países del sur

de Europa como España o Italia siguen manteniendo una tendencia ligeramente alcista, empujada por el crecimiento de la investigación clínica promovida con fondos públicos y el mantenimiento relativo de la investigación promovida por la industria, los grandes motores europeos (Alemania, Reino Unido, Francia, y Holanda) han sufrido un retroceso importante en los últimos cinco años.¹⁴ La suma de los crecimientos de países como España, Italia y otros como la República Checa, Hungría y los países bálticos¹⁵ no es suficiente como para compensar la caída de los cuatro países citados anteriormente más los países nórdicos. El impacto de la crisis económica actual sobre los proyectos promovidos con fondos públicos puede hacer que la situación a corto plazo se vuelva aún más negativa. Parece, por tanto, que la regulación europea vigente¹ no ha sido capaz de cumplir completamente sus objetivos de armonizar y simplificar la realización de ensayos clínicos en la UE, ni de mantener la región en un nivel competitivo que le permita compensar la fuga de ensayos a otras regiones del mundo. La consecuencia es que nos encontramos en el periodo de elaboración de un nuevo reglamento de ensayos clínicos, no ya una directiva, que trata de dar la vuelta a la situación actual.

En España, las cifras de ensayos autorizados se han incrementado en los últimos cinco años hasta alcanzar la cifra de entre 700 y 750 nuevos ensayos autorizados entre 2007 y 2012 (figura 1). Si bien es cierto que el motor del incremento ha sido la autorización de ensayos promovidos con fondos públicos, hay que destacar que al menos los pro-

Tabla 2. Número de solicitudes de ensayos clínicos en España por tipo de promotor

		2008	2009	2010	2011	2012	Total
Promotores comerciales	N	573	550	543	540	596	2.802
	%	80,7	72,4	74,0	73,0	73,0	
Promotores no comerciales	N	137	210	191	200	220	958
	%	19,3	27,6	26,0	27,0	27,0	
Total		710	760	734	740	816	3.760

movidos por la industria no han disminuido sensiblemente, observándose un mantenimiento año a año en las cifras (tabla 2).⁵ Los datos del estudio BEST promovido por la industria farmacéutica dentro de la Plataforma Tecnológica Española de Medicamentos Innovadores¹⁶ muestran desde 2005 una tendencia a una mejoría discreta en la mayor parte de los indicadores, manteniéndose la gestión de los contratos con los centros y la tasa de reclutamiento como las áreas de mejora con una mayor capacidad de tener impacto sobre las cifras globales. Se ha observado también un progresivo desplazamiento de la investigación realizada en nuestro país hacia fases más tempranas (aunque hay una tendencia a la mejora, las fases I siguen siendo la asignatura pendiente) y, en general, la posición de España dentro del contexto de la UE mejora pero sin que lidere ninguna de ellas (figura 3). En este contexto se han identificado también áreas de mejora que hacen que, mientras discutimos con nuestros socios europeos el nuevo reglamento, se haya dado un paso al frente proponiendo una

modificación de nuestra regulación con un nuevo proyecto de real decreto que está en fase de alegaciones por parte de las partes interesadas.

3. ¿REALMENTE ES NECESARIO REALIZAR INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN NUESTRO PAÍS?

Dado que los ensayos clínicos pueden desarrollarse en otras partes del mundo o de la UE y sus resultados ser aplicados igualmente en nuestro país, el interés porque estos estudios se lleven a cabo en España deriva de tres vertientes añadidas de interés como son el acceso precoz a determinados tratamientos, el fortalecimiento del tejido científico y del sistema nacional de salud, y el fortalecimiento del tejido industrial.

En primer lugar, el acceso a los nuevos medicamentos podría ser más rápido y, sobre todo, su uso es más eficiente cuando se ha tenido acceso a su desarrollo y se conoce el medicamento. Y ello con independencia de la evaluación de su valor añadido y, por consiguiente, su impacto presupuestario una

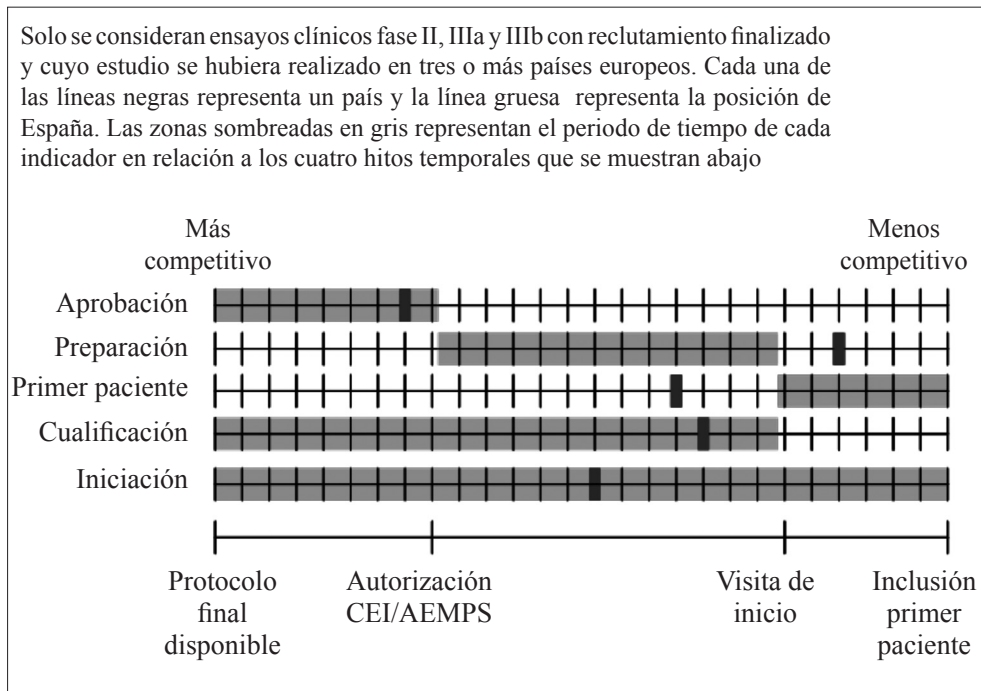


Figura 3. Posición relativa de España en comparación con otros países de la Unión Europea en los hitos de realización de un ensayo clínico según datos del Estudio BEST (adaptado de Proyecto BEST)¹⁶

vez en el mercado. Existe cierta controversia entre los que argumentan que un sector fuerte en investigación clínica supone un incremento en el gasto subsiguiente —y por lo tanto huyen de la investigación—, y aquellos que asocian la realización de ensayos clínicos a una disminución del gasto por cuanto, de alguna manera, existe siempre una población dentro de los ensayos que, de otra forma, estaría incrementando el gasto con tratamientos ya autorizados.¹⁷⁻¹⁹ Sin embargo, asociar la noción de la investigación clínica con el gasto en medicamentos o el gasto en salud supone, de entrada, un planteamiento erróneo. La investigación clínica se debe asociar con conocimiento y, por tanto, una ma-

yor presencia del sector debe suponer un mayor conocimiento y, subsiguientemente, una mayor capacidad crítica para medir las innovaciones y para asignarles un valor.

En segundo lugar, para los pacientes, disponer de ensayos con productos innovadores en su país supone una posibilidad de acceder a ellos de manera precoz, por ejemplo, en enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Una buena parte de la investigación sobre enfermedades raras se desarrolla en los Estados Unidos.²⁰ Además, por la propia condición de la enfermedad y de la regulación, el acceso no siempre es tan rápido como los pacientes desearían. La farmacogenómica contribuye a que

la identificación de *enfermedades raras* sea creciente.²¹ La disponibilidad de centros que participen en los ensayos clínicos destinados a tratamientos para estas enfermedades raras incrementaría la posibilidad de que pacientes con dichas patologías sean tratados en nuestro país aun antes de que el tratamiento esté comercialmente disponible (tabla 3). Esta es una de las reivindicaciones de los pacientes y asociaciones de pacientes con enfermedades raras, y es una obligación de las administraciones el favorecer que este tipo de ensayos puedan realizarse en España (véase capítulo 4.3).

Pero además, como se ha esbozado anteriormente, el beneficio para el tejido científico y el sistema nacional de salud es notable. Hay que señalar que disponer de un sector robusto dedicado a la investigación clínica y de procedimientos eficientes para llevarla a cabo constituye un elemento esencial para el desarrollo de productos innovadores, para encontrar alternativas más eficientes a los ya existentes en el mercado, y para la evaluación de su valor en la vida real. Recordemos que investigación clínica significa conocimiento y el conocimiento solo puede traducirse en mejor uso de las innovaciones.

Es cierto que el reto para todos — reguladores, industria, investigadores— es atraer investigación en fases precoces. Es más, el reto es que España sea fuente de innovación y exista un tejido que sea capaz de llevar la traslación desde la investigación básica a la práctica clínica de forma que, como en una carrera de relevos, los desarrollos de pequeños grupos o de grupos cooperativos pudieran llegar a plasmarse en medicamentos autorizados y comercializados en varios países. Aunque nos referiremos a ello más adelante, España es el país del mundo en el que se llevan a cabo más proyectos de investigación y se autorizan más usos compasivos con medicamentos de terapia avanzada de terapia celular.²² Pero estos desarrollos precoces deben tener su traslación a productos que puedan, eventualmente, ser comercializados. En todo caso, el desarrollo de la investigación clínica hace que el sector científico sea más potente, y viceversa, la existencia de un sector científico potente atrae investigación clínica, especialmente en las fases más precoces del desarrollo de nuevos medicamentos.

Por último, no hay que olvidar el impacto que la investigación tiene como sector industrial. Según datos

Tabla 3. Número de ensayos clínicos autorizados en España en enfermedades raras y con medicamentos huérfanos

	2008	2009	2010	2011	2012	Total
Enfermedades raras	82	92	74	92	92	432
Medicamentos huérfanos	50	49	52	62	44	256

de Farmaindustria, la industria farmacéutica invirtió en España durante el año 2011 un total de 974 millones de euros en investigación y desarrollo (I+D).¹⁶ La principal partida del gasto (470 millones, el 48%) fue la dedicada a ensayos clínicos y se invirtieron más de 137 millones de euros (14%) en investigación básica. La asociación española de compañías de investigación por contrato aglutina más de 30 empresas multinacionales y nacionales establecidas en nuestro país. El gasto en I+D de la industria farmacéutica ha disminuido paulatinamente en los últimos cinco años y probablemente esto tenga reflejo en el número de ensayos clínicos autorizados en los próximos años. El año 2011 fue el primero en el que se concretó una disminución del gasto en I+D en los últimos años. Ligar esta caída solo a los ajustes en el gasto farmacéutico es un planteamiento parcial y posiblemente erróneo. Aun cuando el gasto farmacéutico puede ser un parámetro a tener en cuenta, la capacidad de atracción para llevar a cabo investigación clínica de calidad, en un entorno competitivo y a un coste aceptable, debería ser más determinante que el gasto farmacéutico para atraer investigación a nuestro país.

En definitiva, aunque desde el estricto punto de vista de la autorización de medicamentos no sea necesario mantener un sector fuerte en investigación clínica, consideramos que renunciar al mismo no es aceptable como país, ni desde el punto de vista de los pacientes, ni desde el punto de vista de los investigadores o el sistema nacional de salud, ni desde el punto de vista del tejido industrial.

4. EL FUTURO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Una vez comentados los condicionantes sociales, económicos y políticos generales, la situación de la investigación clínica en España y la UE, y considerando que ser competitivos en el área de la investigación clínica es una exigencia, se impone hacer una reflexión sobre el futuro que vamos a dividir en tres aspectos: las tendencias globales, los cambios esperables con la nueva legislación que se discute en la UE y los cambios esperables con la nueva legislación que se está discutiendo en España, a sabiendas de que esta última pasa por la discusión general en Europa.

4.1. *Tendencias globales de la investigación clínica con medicamentos*

La globalización, el avance vertiginoso de la ciencia y la tecnología, y los cambios sociales son las tres tendencias globales que están marcando el futuro de la investigación clínica. No parece que ninguno de ellos, ni en sus ventajas ni en sus inconvenientes, sean del todo evitables. Por ello vamos a centrar nuestra discusión en cómo evitar sus riesgos y cómo sacar ventaja de sus beneficios.

La investigación clínica es el cuello de botella por el que todos los avances biomédicos tienen que pasar antes de constituirse en un beneficio para la sociedad en general. Si dibujamos una línea circular que parte de la identificación de una necesidad no cubierta, su investigación básica y clínica, su regulación (autorización), su incorporación a los sistemas de salud (precio y financiación) y la eventual satisfacción de di-

cha necesidad por los pacientes, vamos a tratar de comentar algunos riesgos en los que estamos inmersos y algunas posibles soluciones.

En primer lugar, ¿qué o quién marca las necesidades no cubiertas? Es decir, ¿cómo se marcan las agendas de la investigación clínica? Lógicamente, deberían ser los pacientes (quizá también los profesionales) quienes demandaran soluciones a determinados problemas. Las administraciones públicas establecen sus *preferencias* en sus programas de I+D, pero hay que reconocer que la capacidad de las administraciones para marcar la agenda de la investigación no es mayor que la que tiene la propia industria. A su vez, la industria farmacéutica actual es dependiente en exceso de los mercados financieros con lo que mide mucho sus probabilidades de éxito. La industria gasta mucho en I+D, pero solo cuando considera factible obtener un retorno que, en general, no puede ser diferido, sino inmediato (poco después de haber obtenido la autorización por las autoridades reguladoras), ya que tiene que rendir cuentas ante sus accionistas. La legislación trata de estimular aquella investigación por parte de la industria que necesita de incentivos (v.gr., medicamentos huérfanos o medicamentos pediátricos), pero en ocasiones esta regulación se convierte en un arma de doble filo porque a veces los incentivos superan en mucho a los beneficios de la innovación,²³ o porque es utilizada más en forma de *reingeniería* reguladora que basada en una necesidad real.²⁴ Por otro lado, esta necesidad de tener muy en cuenta las posibilidades de éxito, hace que se rechacen líneas

de investigación de interés que tienen mayor riesgo de fracaso en beneficio de otras cuyo éxito, aunque sea parcial, garantiza el retorno.

Una de las posibles soluciones sería una mayor presencia de las administraciones públicas (de la sociedad representada en las administraciones públicas) en la delimitación de las áreas de necesidad. Por otro lado sería necesario separar diferentes tipos de retorno para la investigación, es decir, aceptar que la investigación per se puede tener formas de retorno que no estén exclusivamente ligadas al precio del medicamento o la tecnología. Y, finalmente, estructuras que sean capaces de delimitar la gran innovación del «pequeño paso» adelante. No es concebible que, en general, la solución a un determinado problema de salud se dé en un único paso. Es mucho más probable que sean necesarios varios pasos intermedios. Ser capaces de dar a cada uno de esos pasos un valor cuya suma no supere el valor del camino recorrido en un único paso es esencial para no ahogar el sistema y hacerlo insostenible. Separar estas dos vías de retorno, la del esfuerzo investigador por un lado y la del valor de su resultado por otro, podría hacer que no se abandonaran líneas de investigación que tienen un determinado riesgo de fracaso, y que no se exagere el valor del resultado de la innovación a la hora de su incorporación al mercado.

Además, la investigación clínica no debe estar secuestrada en manos de la industria, ya que esta no puede (ni quiere, ni necesita) llevar a cabo todos los posibles proyectos de investigación de interés para la sociedad. Promover y

facilitar desde las instituciones públicas líneas de investigación clínica con promotores independientes de la industria, siempre asegura que el conocimiento al margen del desarrollo industrial de los productos crezca y, por lo tanto, enriquezca su uso en la sociedad.

Este fenómeno de secuestro en manos de la industria de la mayor parte de la investigación clínica tiene también mucho que ver con la necesidad de abaratar los costes de la investigación, con el vertiginoso desarrollo científico y técnico que vivimos y con otro fenómeno social, el de la personalización frente a la estandarización, en este caso el fenómeno (o la promesa) de la medicina personalizada. Cada vez son más los estudios de investigación clínica que tienen que ver con biomarcadores (tabla 4).²⁵ Por un lado, ello permite a la industria afinar mucho más su proceso de desarrollo de nuevos

medicamentos y maximizar las posibilidades de éxito. Por otro, parecería que para pacientes y para financiadores el resultado sería también de más utilidad.

Sin embargo, una mala utilización del término «medicina personalizada» o de los biomarcadores puede suponer un serio riesgo en la solución de determinados problemas de salud. Por un lado, la medicina siempre ha sido personalizada, se han medido niveles de determinados medicamentos en determinados pacientes o se ha monitorizado la evolución de una enfermedad en base a parámetros clínicos o biológicos. De hecho, ha sido la propia industria quien se ha encargado de comercializar medicamentos que no requieren la medición de niveles o monitorización en base a parámetros clínicos o biológicos (es decir, de estandarizar). O por el contrario, de no fabricar o comercializar ciertos medicamentos que permi-

Tabla 4. Número de subestudios de farmacogenómica y farmacogenética en el contexto de los ensayos clínicos autorizados en España

	2008	2009	2010	2011	2012	Total
Subestudios de farmacogenómica*						
Promotores comerciales	61	81	74	109	98	423
Promotores no comerciales	3	1	3	8	5	20
TOTAL	64	82	77	117	103	443
Subestudios de farmacogenética*						
Promotores comerciales	72	88	95	111	143	509
Promotores no comerciales	6	9	11	8	13	47
TOTAL	78	97	106	119	156	556
Total	142	179	183	236	259	999

* Estos subestudios no son mutuamente excluyentes, de forma que, en un mismo ensayo clínico, se pueden realizar un subestudio de farmacogenética y otro de farmacogenómica

tirían un ajuste *personalizado* mediante la comercialización de dosis más bajas, formas farmacéuticas alternativas o formatos mejor ajustados. Pese a todo, el camino de la «personalización» (entrecamillado deliberadamente) es necesario. Disponemos de la tecnología (genómica, proteómica, metabolómica, nanotecnología, biología molecular, biología de sistemas, farmacogenómica, farmacogenética, bioinformática) y vamos teniendo los biomarcadores —definidos como una característica evaluada objetivamente como indicador de procesos biológicos normales y patológicos, y de respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica—²⁶ (véase capítulo 11), pero el recorrido no ha hecho más que empezar. Haríamos bien en no confundir la «medicina personalizada» con un análisis de subgrupos, y así evitaríamos que el desarrollo de biomarcadores, es decir, su investigación, dependa únicamente de la posibilidad de que exista un medicamento que pueda servirse de él. Evitaríamos también el riesgo de abandonar subgrupos (personas) que no encajen con los desarrollos de medicamentos. Y evitaríamos también que, como consecuencia de desarrollar la investigación en grupos demasiado homogéneos genéticamente, perdiéramos conocimiento o datos de seguridad que podrían ser relevantes en otras subpoblaciones. Además, si incluso cuando se ha identificado un biomarcador existe variabilidad por la existencia de nuevas mutaciones, complejidad genética, interacción con otros biomarcadores o el ambiente o marcadores epigenéticos, cabría hacerse la pregunta: ¿va a haber recursos para tanta variabilidad? De nuevo, si el retorno a la investigación

se establece exclusivamente por la vía del precio va a ser difícil hacer frente a tanta variabilidad.

En este punto también hay que asumir las dificultades que en ocasiones encuentra la industria para trasladar la investigación extramuros al desarrollo de un producto.²⁷ La comunidad científica debe reflexionar sobre la utilidad práctica de sus resultados y, sobre todo, su reproducibilidad fuera de los laboratorios. De otro modo no debe sorprendernos que la industria capture para sí misma todo el desarrollo con el fin de maximizar su éxito. Un reciente artículo²⁸ sugiere una serie de recomendaciones para mejorar la fiabilidad de los resultados de estudios preclínicos en cáncer entre las que se encuentran: la posibilidad de hacer públicos los resultados negativos; la cooperación de los directores de revistas médicas para hacer posible esta comunicación de resultados negativos; la transparencia en las discusiones y publicaciones; un mayor diálogo entre médicos, científicos y pacientes para poner de manifiesto la realidad de las investigaciones; el abandono de la persecución de la publicación *top-ten* en aras a dar crédito también a otro tipo de valores, o el desarrollo y financiación de nuevas herramientas para la investigación, en este caso, oncológica. Estas recomendaciones pueden ser extrapolables a otras áreas de investigación y, en definitiva, pueden facilitar la traslación de la investigación básica al desarrollo de productos sin que la primera quede secuestrada por lo segundo.

Igualmente, la investigación clínica tampoco puede quedar secuestrada por la regulación de medicamentos. En primer

lugar, la autorización de medicamentos es solo una parte de la investigación clínica. Por otro, la regulación tiene un elevado impacto en el modelo de desarrollo de los productos y, por tanto, en los costes de desarrollarlos. Se ha estimado que el coste de poner en el mercado un nuevo medicamento puede alcanzar la cifra de 1.778 millones de dólares,²⁹ y que un 15%, un 21% y un 27% se corresponden, respectivamente, a las fases I, II y III del desarrollo clínico del producto (véase capítulo 3, tabla 5). Con independencia de la precisión de la cifra, lo cierto es que llevar un medicamento hasta sus últimas consecuencias supone un coste importante para la industria. Un coste que incluye el de los desarrollos negativos, es decir, el de los medicamentos cuyo desarrollo se interrumpe y no concluye como se tenía inicialmente previsto. Y un coste que, como hemos visto anteriormente, generalmente se trata de recuperar lo antes posible (los mercados aprietan) y por la vía del precio del producto (recordemos que no hay o hay pocas otras vías de retorno). En este sentido cabría preguntarse, ¿puede la regulación abaratar de alguna manera el desarrollo de los nuevos medicamentos? (cabría preguntarse también, ¿repercutiría la industria dicho abaratamiento en el precio final del producto?).

El procedimiento de autorización de un medicamento es un proceso de todo o nada. Las agencias de medicamentos examinan un producto en base a un *dossier* que recoge toda la información disponible, y de su evaluación depende la decisión de que se abra la puerta (relación beneficio/riesgo positiva) o no (relación beneficio/riesgo negativa) al siguiente proceso de precio/financiación.

Por otro lado, cuando un medicamento llega a este punto, la queja más frecuente de los financiadores es la escasez, si los hubiera, de datos en práctica clínica real de los que se dispone. Se ha propuesto transformar las autorizaciones en procedimientos más flexibles que permitieran un paso intermedio entre la conclusión de la fase de desarrollo clínico y la fase de autorización definitiva.³⁰ Esta fase intermedia permitiría *aligerar* algunas de las fases del desarrollo clínico tradicional y complementar los ensayos clínicos con la experiencia de uso en práctica clínica real mediante estudios observacionales o registros de pacientes. La autorización definitiva tendría lugar tras esta fase intermedia en función de toda la información disponible. Ello se podría complementar a su vez con una estrategia que, potencialmente, permitiera a la compañía farmacéutica recuperar parte de la inversión durante la fase intermedia antes de obtener el precio definitivo tras la autorización definitiva. En todo caso, y aun sin esta posibilidad, el hecho de disminuir la tasa de fracaso en etapas muy avanzadas del desarrollo clínico sería en sí misma positiva. Este tipo de aproximación tiene que aprovechar la capacidad de desarrollo de las tecnologías de la información para disminuir los costes del desarrollo clínico de los productos sin mermar la capacidad de generar conocimiento sobre ellos.

4.2. *Cambios en la regulación europea de ensayos clínicos con medicamentos*

Como se ha comentado anteriormente, la propuesta de una nueva legislación

europea sobre ensayos clínicos procede de la constatación de que los costes y los tiempos para poner en marcha un ensayo se han alargado en la UE, que existen dificultades para el reclutamiento (en 2011, un 30% de los ensayos que finalizaron de forma prematura lo hicieron por falta de reclutamiento), que el número de ensayos cargados en EudraCT ha disminuido un 18% entre 2007 y 2012 (figura 1), y que no se ha conseguido completamente la armonización prevista entre los Estados miembros. En definitiva, que la UE está perdiendo el tren de la investigación clínica mundial.

Antes incluso de la nueva propuesta de la Comisión, los Estados miembros, a través del Grupo de Facilitación de Ensayos Clínicos,³¹ dependiente de la red de Jefes de Agencias Reguladoras Europeas, habían puesto en marcha el Procedimiento Voluntario de Armonización (VHP) para la evaluación de los ensayos clínicos multinacionales. El VHP permite a los promotores un único punto de entrada para el envío de toda la documentación, proporciona unos tiempos de evaluación medios de 52 días y garantiza una única opinión para el ensayo en todos los países involucrados.^{32,33} Esta sigue siendo la opción más recomendable para cualquier promotor mientras entra en vigor la nueva reglamentación y, de hecho, es la base de la propuesta de evaluación que contiene el nuevo reglamento en discusión.

Por su parte, la propuesta de reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano,⁴ recientemente publicada y que reemplazará a

la regulación vigente,¹ plantea cambios más profundos, buscando la simplificación de los procedimientos sin restar garantías para los participantes en un ensayo. La propuesta está actualmente en proceso de discusión, pero hay algunas líneas de la propuesta que se pueden adelantar.

En primer lugar, la propuesta es un reglamento y no una directiva, con lo que la Comisión ha tratado de evitar una interpretación no armonizada en los Estados miembros. En segundo lugar, y siguiendo la filosofía del VHP, habrá un único *dossier* por estudio y se presentará a través de un único punto de entrada y, por lo tanto, la coordinación en la evaluación del *dossier* único en los procedimientos multinacionales será responsabilidad de las autoridades competentes de los Estados miembros. En este sentido, la propuesta identifica los aspectos del ensayo que requieren una posición común por parte de todos los países participantes (parte general) y cuáles requieren solo una evaluación nacional (parte nacional), dejando a los Estados miembros la posibilidad de establecer quién se responsabilizará de la evaluación de cada una de estas dos partes. Además, fija unos plazos de evaluación cortos con la intención de facilitar la investigación clínica en la UE.

Finalmente, introduce el concepto de evaluación adaptada al riesgo del ensayo, estableciendo una categoría de ensayo clínico con intervenciones de bajo riesgo cuando el medicamento objeto del mismo está autorizado, se utiliza de acuerdo a las condiciones autorizadas o es parte de un tratamiento estándar en algún Estado miembro, y los procedi-

mientos adicionales de monitorización o diagnóstico no suponen un riesgo adicional al de la práctica clínica.

Aunque la propuesta debe terminar de concretarse en el reglamento definitivo, la acogida de la mayor parte de los Estados miembros y partes interesadas ha sido favorable, esperándose un texto definitivo para el segundo semestre de 2014.

4.3. *Cambios en la normativa española de ensayos con medicamentos*

El Real Decreto 223/2004² vino a incorporar en su totalidad al ordenamiento jurídico interno esta Directiva 2001/20/CE,¹ estableciendo los principios y requisitos básicos que rigen la realización de ensayos clínicos con medicamentos, y regulando también los Comités de Ética de la Investigación (CEI) como garantes de su calidad ética y científica. Aunque algunos de los elementos básicos que se proponen en la nueva propuesta ya están incluidos en el Real Decreto 223/2004,² no han terminado de funcionar adecuadamente, de modo que ha sido objeto de algunas críticas. Además, se han identificado también algunas posibles mejoras a efectuar en el procedimiento vigente de autorización de los ensayos clínicos en España.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) sometió a audiencia de los sectores interesados un borrador de modificación del Real Decreto 223/2004² hace alrededor de dos años. Las observaciones recibidas durante este trámite de audiencia evidenciaron que era ne-

cesaria una reforma con mayor calado que la propuesta presentada inicialmente. Estas mejoras, en línea con las que se proponen para toda la UE, abarcan aspectos como el incremento de la eficiencia en los procesos de notificación y evaluación, o la delimitación de las responsabilidades de todos los agentes implicados y, en general, tienden a adaptar la evaluación de los ensayos por los CEI y por la AEMPS de forma que pueda existir una posición única respecto al ensayo que sea trasladada en el futuro al resto de Estados miembros.

En este sentido, se propone una reforma profunda de la coordinación de los CEI con medicamentos (CEIm), eliminando discrepancias con respecto a la Ley de Investigación Biomédica.³⁴ El Real Decreto 223/2004 establece los requisitos adicionales que deberán cumplir los CEI para poder ser acreditados como CEIm, teniendo en cuenta las especificidades aplicables a la investigación clínica con medicamentos y productos sanitarios. Por otro lado, establece que la opinión de un único CEIm será válida como evaluación de un ensayo, dando sentido al dictamen único y evitando el complejo sistema de CEI concernidos que ha venido funcionando. Se sientan además las bases para la colaboración entre la AEMPS y los CEIm, evitando duplicidades en la evaluación e integrando ambas en tiempos competitivos. Se establece, pues, una separación nítida entre los requisitos para la autorización de los ensayos clínicos y la realización de los mismos, eliminando trabas burocráticas y permitiendo la gestión de la autorización del ensayo y de los contratos con los centros de forma paralela.

Al igual que el futuro reglamento europeo, introduce el concepto de «ensayo clínico de bajo riesgo» en un intento de adaptar la evaluación de los ensayos «a medida», en función de su riesgo, definiendo este tipo de ensayos como aquellos en los que los medicamentos objeto del estudio son: asignados por protocolo; están autorizados y no se modifican para la realización del estudio; se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización o su uso constituye un tratamiento estándar en España incluso fuera de los términos de la autorización de comercialización, y en los que los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo y carga adicionales mínimos para la seguridad de los sujetos comparados con los de la práctica clínica habitual.

Por último, se hace necesario profundizar en la transparencia con la que se realizan estos ensayos clínicos en nuestro país. Por un lado, se establecen los fundamentos de lo que será un único sistema de información para la gestión de los ensayos en España. Por otro, se sientan las bases legales del Registro Español de Estudios Clínicos.³⁵ La transparencia respecto a la realización de estos estudios es esencial para mantener la confianza de la sociedad en este tipo de investigación y se considera una garantía para todos los participantes en ella (tabla 5). Por el contrario, la falta de transparencia en la publicación de los resultados de los ensayos ocasionó un movimiento por parte de los principales directores de revistas médicas que ha motivado que, desde 2005, todo ensayo cuyos resultados quieran ser publicados

Tabla 5. Transparencia y ensayos clínicos

El acceso público a los datos relevantes de los ensayos y estudios clínicos autorizados en España permitirá que:

- a) los ciudadanos puedan tomar decisiones relevantes para su salud con el máximo de información fidedigna.
- b) los médicos y otros profesionales sanitarios puedan tener acceso a información relevante que pueda ser utilizada en el cuidado de sus pacientes y, por lo tanto, en su beneficio.
- c) se favorezca la realización de investigación clínica en España, mejorando los tiempos en los que se alcanzan resultados relevantes que puedan ser comunicados a la comunidad científica y a la sociedad en su conjunto.
- d) los investigadores y promotores puedan identificar ensayos y estudios clínicos similares y compartir sus respectivas informaciones, estableciendo formas más eficientes de llevarlos a cabo.
- e) los financiadores identifiquen áreas de investigación innecesariamente duplicadas y puedan realizar una gestión de la investigación clínica de forma más eficiente.
- f) la transparencia se convierta en una garantía de la protección de los sujetos, de la calidad de los resultados y del progreso de la investigación clínica con medicamentos.

debe estar registrado —antes de incluir el primer caso— en un registro público y gratuito. El registro, la publicación y el acceso del público a los contenidos relevantes de los ensayos y estudios clínicos es —según la Organización Mundial de la Salud (OMS)— una responsabilidad científica, ética y moral. La propia OMS establece cuál es el conjunto mínimo de datos de un ensayo clínico con medicamentos que deben hacerse públicos (véase capítulo 3, tabla 2) y este estándar es el mismo que adoptan otras autoridades competentes. El Registro Español de Ensayos Clínicos³⁵ no solo cumple con los requisitos que exige la OMS, sino que va más allá incorporando más elementos de información que permitirán al interesado —sea investigador, facultativo o paciente— disponer de una información actualizada de los estudios clínicos (ensayos clínicos y estudios de postautorización) que se llevan a cabo en España.

5. CONCLUSIONES

Hemos repasado en este capítulo los condicionantes globales y locales que marcarán en futuro de los ensayos clínicos con medicamentos en nuestro entorno, los principales cambios de la próxima legislación europea y nacional, así como los motivos que han llevado a su revisión. Son precisamente los momentos de cambio los que permiten sentar las bases para un futuro mejor. No cabe resignarse ante los grandes movimientos globales que parecen fuera de nuestro control. Al contrario, es el momento de desarrollar un sistema mejor y más competitivo que pueda hacer que España se convierta en un referente de la investigación clínica de calidad. Ello será positivo para todos, pacientes, profesionales, industria farmacéutica y Administración.

REFERENCIAS

1. 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. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0020:20090807:ES:PDF>. Consultado el 29 de junio de 2013.
2. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE n.º 33, de 7 febrero de 2004. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2004/02/07/pdfs/A05429-05443.pdf>. Consultado el 29 de junio de 2013.
3. Rettig, RA. The industrialization of clinical research. *Health Aff (Millwood)*. 2000; 19: 129-46.
4. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012_07/proposal/2012_07_proposal_en.pdf. Consultado el 18 de junio de 2013
5. Memoria de Actividades 2012. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/docs/memoria-2012.pdf>. Consultado el 29 de junio de 2013.
6. Comisión Interministerial de Ciencia y tecnología. Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica (Plan Nacional de I+D+i). Disponible en: <http://www.idi.mineco.gob.es/portal/site/MICINN/menuitem.7eac5cd345b4f34f09dfd1001432ea0/?vgnextoid=fe5aec1eb658c310VgnVCM1000001d04140aRCRD>. Consultado el 25 de junio de 2013.
7. Ministerio de Economía y Competitividad. Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016. Disponible en: <http://www.idi.mineco.gob.es/portal/site/MICINN/menuitem.7eac5cd345b4f34f09dfd1001432ea0/?vgnextoid=abf192b9036c2210VgnVCM1000001d04140aRCRD>. Consultado el 25 de junio de 2013.
8. Thiers FA, Sinskey AJ, Berndt ER. Trends in the globalization of clinical trials. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2008; 7: 13-4.
9. George M, Selvarajan S, S SK, Dkhar SA, Chandrasekaran A. Globalization of clinical trials: where are we heading? *Curr Clin Pharmacol*. 2013; 8: 115-23.
10. Hoekman J, Frenken K, Zeeuw D, Heerspink HL. The geographical distribution of leadership in globalized clinical trials. *PLoS ONE*. 2012; 7: e45984.
11. Clinical trials submitted in marketing-authorisation applications to the European Medicines Agency. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500016819.pdf. Consultado el 18 de junio de 2013

12. Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, et al. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *N Engl J Med.* 2009; 360: 816-23.
13. International workshop. Draft reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted in third countries and submitted in marketing-authorisation applications to the EMA. Meeting Report. 6-7 de septiembre de 2010. European Medicines Agency, Londres. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/05/WC500106446.pdf. Consultado el 18 de junio de 2013.
14. Hartmann M. Impact assessment of the European Clinical Trials Directive: a longitudinal, prospective, observational study analyzing patterns and trends in clinical drug trial applications submitted since 2001 to regulatory agencies in six EU countries. *Trials.* 2012; 13: 53.
15. EU Clinical Trials Register. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>. Consultado el 19 de junio de 2013.
16. Proyecto BEST. Investigación Clínica en Medicamentos. BDMetrics. Datos y Análisis 13.ª Publicación. Disponible en <http://www.medicamentos-innovadores.org/sites/default/files/medinnovadores/Espa%C3%B1ol/Informe%20BEST/Informes%20semestrales/2012/Resultados%20BDMetrics%2013%C2%AA%20publicaci%C3%B3n.pdf>. Consultado el 18 de junio de 2013.
17. García-Pavía P, García Pérez J, García Rodríguez D, González Mirelis J, García Puig J. Ahorro derivado de la participación en ensayos clínicos. *Rev Clin Esp.* 2002; 202 : 66-72.
18. Chirikos TN, Ruckdeschel JC, Krischer JP. Impact of clinical trials on the cost of cancer care. *Med Care.* 2001; 39: 373-83.
19. Bennett CL, Adams JR, Knox KS, Kelahan AM, Silver SM, Bailes JS. Clinical trials: are they a good buy? *J Clin Oncol.* 2001; 19: 4330-9.
20. Haffner ME, Whitley J, Moses M. Two decades of orphan product development. *Nat Rev Drug Discov.* 2002; 1: 821-5.
21. Woodcock J. The prospects for «personalized medicine» in drug development and drug therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 81: 164-9.
22. Maciulaitis R, D'Apote L, Buchanan A, Pioppo L, Schneider CK. Clinical development of advanced therapy medicinal products in Europe: evidence that regulators must be proactive. *Mol Ther.* 2012; 20: 479-82.
23. Ferner RE, Hughes DA. The problem of orphan drugs. Incentives to make orphan drugs should be proportionate to their benefits. *BMJ.* 2010; 341: c6456.
24. Kesselheim AS, Solomon DH. Incentives for drug development. The curious case of colchicine. *N Eng J Med.* 2010; 362: 2045-7.
25. Hayashi K, Masuda S, Kimura H. Analyzing global trends of biomarker use in drug interventional clinical Studies. *Drug Discov Ther.* 2012; 6: 102-7.
26. Paulovich AG, Whiteaker JR, Hoofnagle AN, Wang P. The interface between biomarker discovery and

- clinical validation: The tar pit of the protein biomarker pipeline. *Proteomics Clin Appl.* 2008; 2: 1386-402.
27. Prinz F, Schlange T, Asadullah K. Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets? *Nat Rev Drug Discov.* 2011; 10: 328-9.
 28. Begley CG, Ellis LM. Raise standards for preclinical cancer research. *Nature.* 2012; 483: 531-3.
 29. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9: 203-14.
 30. Eichler HG, Oye K, Baird LG, et al. Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 91: 426-37.
 31. Heads of Medicines Agencies [Internet]. Clinical Trials Facilitation Group. Disponible en: <http://www.hma.eu/77.html>. Consultado el 18 de junio de 2013.
 32. Amexis G, Schmitt E. A sponsor's experience with the Voluntary Harmonization Procedure for clinical trial applications in the European Union. *Nat Rev Drug Discov.* 2011; 10: 393.
 33. Krafft H, BÉlorgey C, Szalay G. Experience and further development with the Voluntary Harmonization Procedure for multinational clinical trials in the European Union. *Nat Rev Drug Discov.* 2012; 11: 419.
 34. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE n.º 159, de 4 de julio de 2007. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>. Consultado el 18 de junio de 2013.
 35. Registro Español de estudios clínicos (REec). Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/>. Consultado el 18 de junio de 2013.

