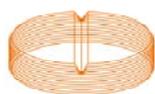




PROYECTO BEST
Investigación Clínica en Medicamentos

VII Publicación de Resultados BDMetrics

Febrero de 2010



MEDICAMENTOS INNOVADORES
Plataforma Tecnológica Española

farmaindustria

Índice

1 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	2
1.1 EL PROYECTO BEST	2
1.1.1 <i>La base de datos BDMetrics</i>	4
1.2 GASTOS DE I+D EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA	4
2 ANÁLISIS DEL CONTENIDO DE BDMETRICS	9
2.1 CONTENIDO DE BDMETRICS	9
2.1.1 <i>Comités Éticos de Investigación Clínica</i>	11
2.1.2 <i>Centros</i>	13
2.2 TIPOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA	15
2.2.1 <i>Fases de investigación de los ensayos</i>	16
2.2.2 <i>Áreas Terapéuticas de los ensayos</i>	18
2.3 DISTRIBUCIÓN POR CCAA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....	19
2.3.1 <i>Comités Éticos y participaciones de Centros</i>	20
2.3.2 <i>Pacientes previstos e incluidos</i>	22
3 INDICADORES DE TIEMPOS	25
3.1 EVOLUCIÓN DE LOS INDICADORES DE TIEMPO	26
3.2 COMPARACIÓN TIEMPOS GLOBALES: PRIMER PACIENTE LOCAL – INTERNACIONAL	29
3.3 ANÁLISIS POR ETAPAS DE LOS INDICADORES DE TIEMPOS	31
4 BENCHMARKING INTERNACIONAL DE TIEMPOS	39
4.1 MUESTRA Y DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA	39
4.2 COMPARACIÓN DE TIEMPOS: ESPAÑA – RESTO DE PAÍSES	42
5 INDICADORES DE RECLUTAMIENTO.....	47
5.1 TASA DE RECLUTAMIENTO	47
5.1.1 <i>Número de pacientes reclutados por centro</i>	49
5.2 ENSAYOS SIN RECLUTAMIENTO.....	50
5.3 VELOCIDAD DE RECLUTAMIENTO.....	52
6 CONCLUSIONES Y PROPUESTAS.....	55
6.1 ALGUNAS PROPUESTAS DE MEJORA	58

1 Introducción y antecedentes

En el presente documento se presentan **los resultados** correspondientes a la **séptima publicación** de BDMetrics.

Los datos corresponden a ensayos clínicos con fecha de envío al CEIC de referencia hasta el **30 de junio de 2009** contenidos en BDMetrics a fecha del 8 de febrero de 2010.

Los datos actuales han sido **validados y depurados** por los laboratorios adscritos al proyecto BEST

1.1 El Proyecto BEST

El Proyecto BEST nació hace cinco años a partir de una serie de reflexiones conjuntas de Farmaindustria y Directores Médicos de la industria farmacéutica sobre los retos y oportunidades a los que se enfrenta la **investigación clínica** en España.

La **investigación clínica** es una **pieza angular** dentro de la I+D farmacéutica, constituye la **unión** entre la **investigación básica** y la **asistencia a los pacientes**.

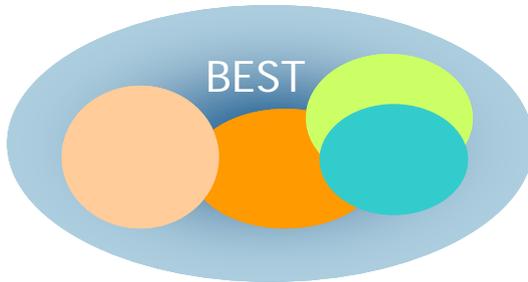
La investigación clínica tiene un **papel fundamental** dentro de España y se fundamenta en una serie de hechos como son:

- ▶ El **Sistema Nacional de Salud** tiene una cobertura universal y está entre los líderes mundiales en calidad.
- ▶ Los investigadores tienen el **prestigio y reconocimiento** preciso para acometer esta investigación con los mejores estándares de calidad.
- ▶ La **industria** establecida en España, tanto la de capital nacional como internacional, es muy activa en investigación y está comprometida con su impulso.
- ▶ La infraestructura y la logística asociada se encuentran **perfectamente desarrolladas**.

En conclusión, España **lo tiene todo** para ser uno de los **líderes** en investigación clínica y de esta forma **atraer inversiones**: es una **oportunidad** que **no se puede perder**.

A la luz de estas reflexiones, se decide lanzar el proyecto BEST para crear una **plataforma de excelencia en investigación clínica** de medicamentos en España y en la que se pretende integrar a todos los agentes implicados, tanto públicos como privados.

El Proyecto BEST



BEST es un proyecto **estratégico impulsado** por la **industria farmacéutica** que pretende integrar a todos los agentes implicados, tanto públicos como privados, para crear una **plataforma de excelencia en investigación clínica de medicamentos en España**.

Su **objetivo** fundamental es **fomentar la inversión** en I+D a través de **objetivar** y **monitorizar** la situación de los **procesos de Investigación Clínica** en España; identificar las diferentes prácticas y **tomar medidas** consecuentes que permitan **mejorar** su **eficiencia** y **competitividad** en el terreno.

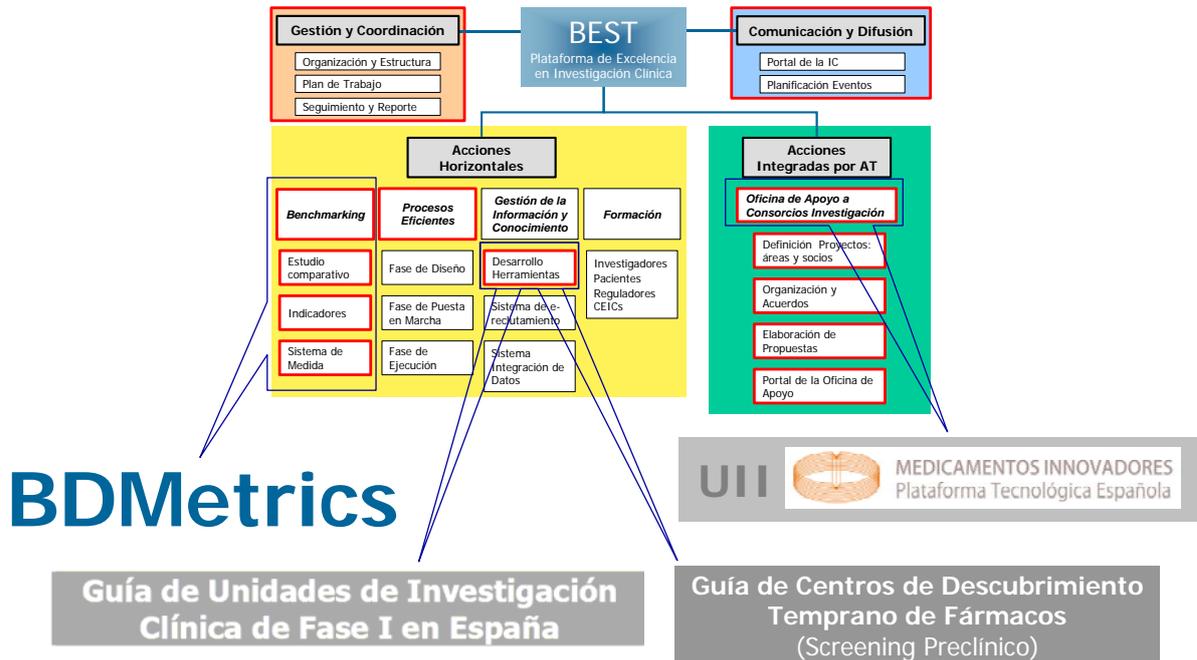
Actualmente son **28 los laboratorios** farmacéuticos que participan en el Proyecto BEST. Estos laboratorios **concentran la mayor parte** de la investigación clínica promovida por la industria que se realiza en España.

Laboratorios adscritos al Proyecto BEST



Una de las primeras actividades del Proyecto BEST fue la definición de la **hoja de ruta del proyecto** por la que se guiarían todas las actuaciones del proyecto. En la figura siguiente se presenta esquemáticamente esta hoja de ruta junto con los resultados más relevantes del proyecto hasta el momento.

Proyecto BEST: hoja de ruta y primeros resultados



1.1.1 La base de datos BDMetrics

BDMetrics es un **sistema de captura y explotación** de datos sobre ensayos clínicos, BDMetrics es uno de los primeros resultados del proyecto BEST.

La base de datos BDMetrics es **actualizada semestralmente** por los laboratorios adscritos al proyecto BEST.

BDMetrics es el **primer paso** par conseguir:

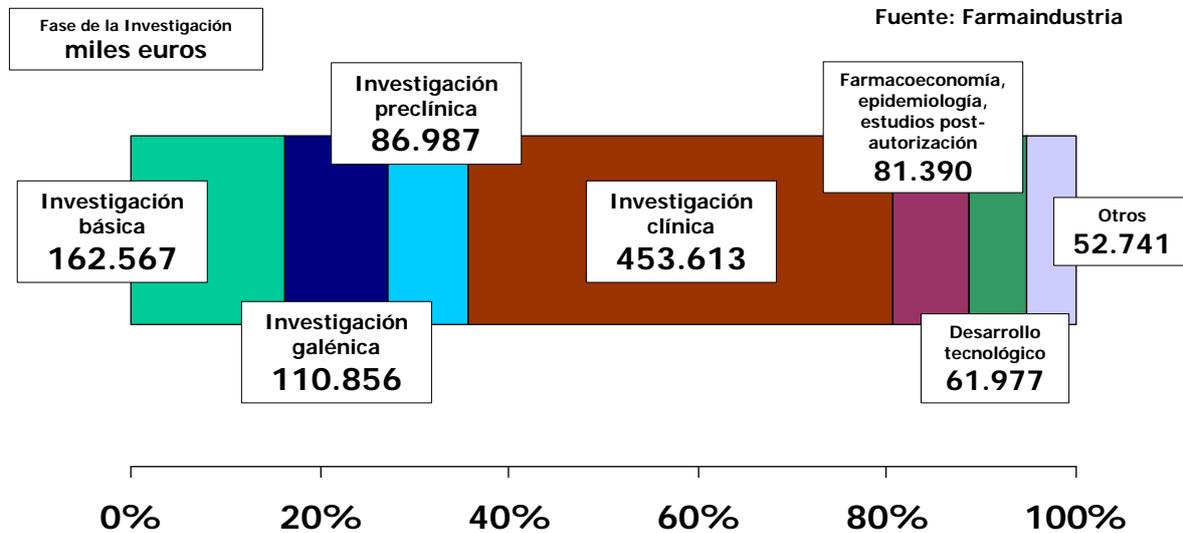
- ▶ Identificar los **factores de éxito** que conducen a una investigación clínica más **eficiente** y compararlos a escala **nacional e internacional**.
- ▶ Implantar un **sistema de medida del desempeño** basada en un conjunto de **indicadores** relevantes de la **eficiencia** y la **calidad** en la realización de la investigación clínica.

1.2 Gastos de I +D en la Industria Farmacéutica

La industria farmacéutica **invirtió 1.010 millones de euros en I +D en 2008**. El grueso del gasto se dedicó a **ensayos clínicos** y se invirtieron más de **162 millones en investigación básica**.

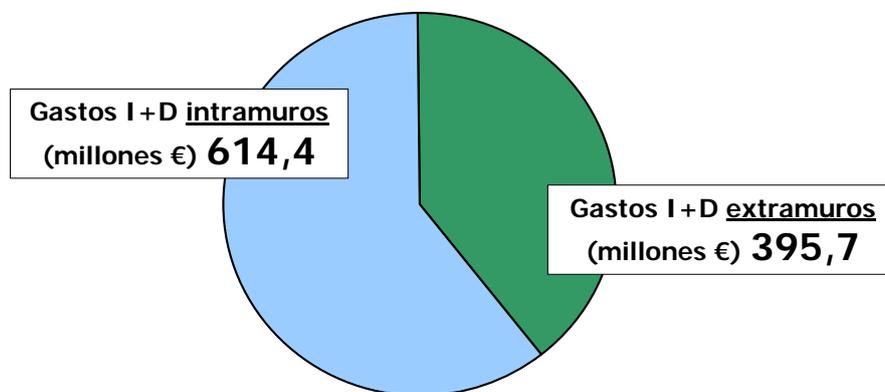
En la figura siguiente se presentan estos gastos por etapas de la investigación.

Gastos de I+D de la industria farmacéutica



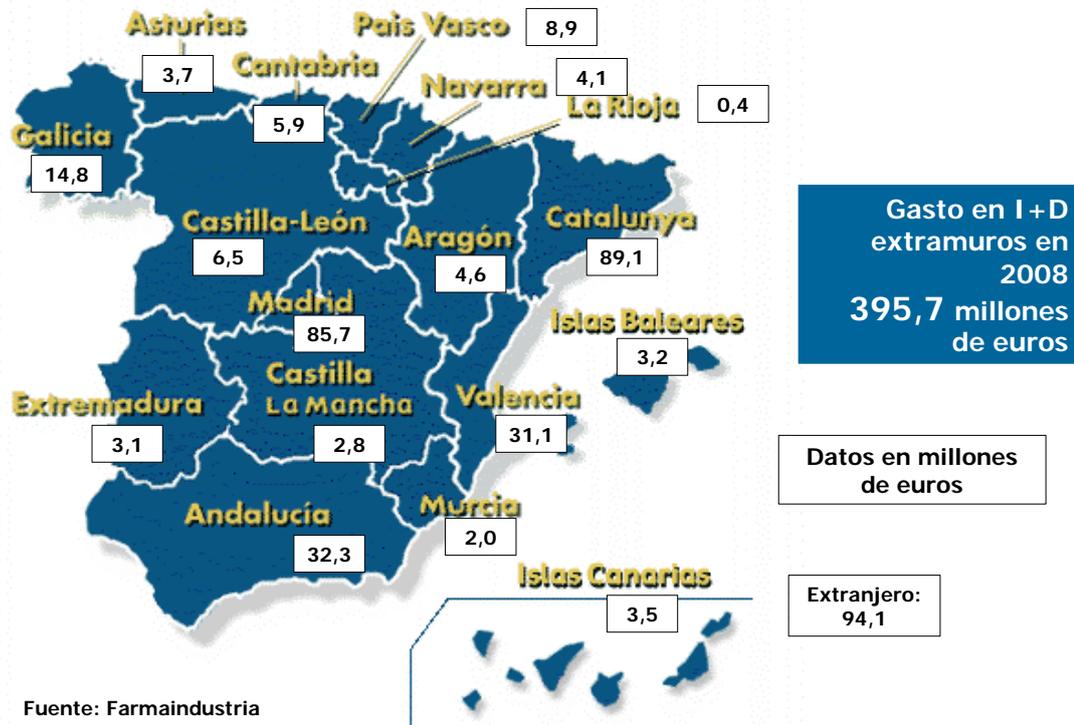
De los **1.010 millones de euros** invertidos en I+D en 2008, el **39,2%** se dedicó a contratos de investigación con hospitales, universidades y centros públicos.

Distribución de inversión en I+D de la industria farmacéutica por lugar de ejecución

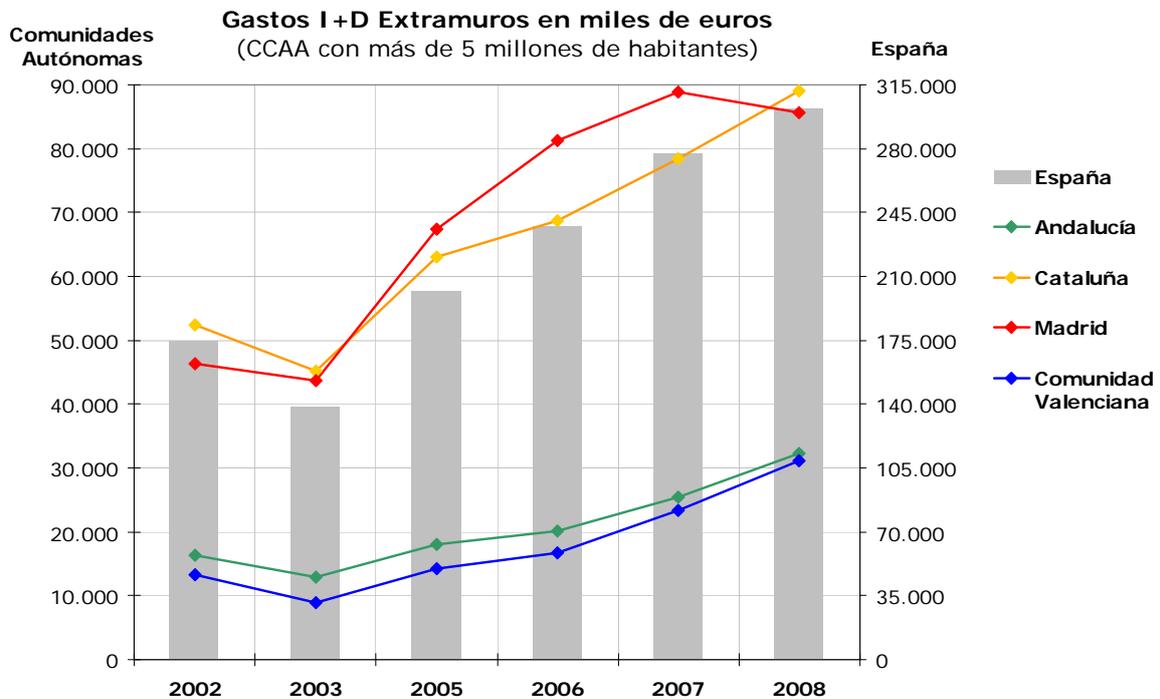


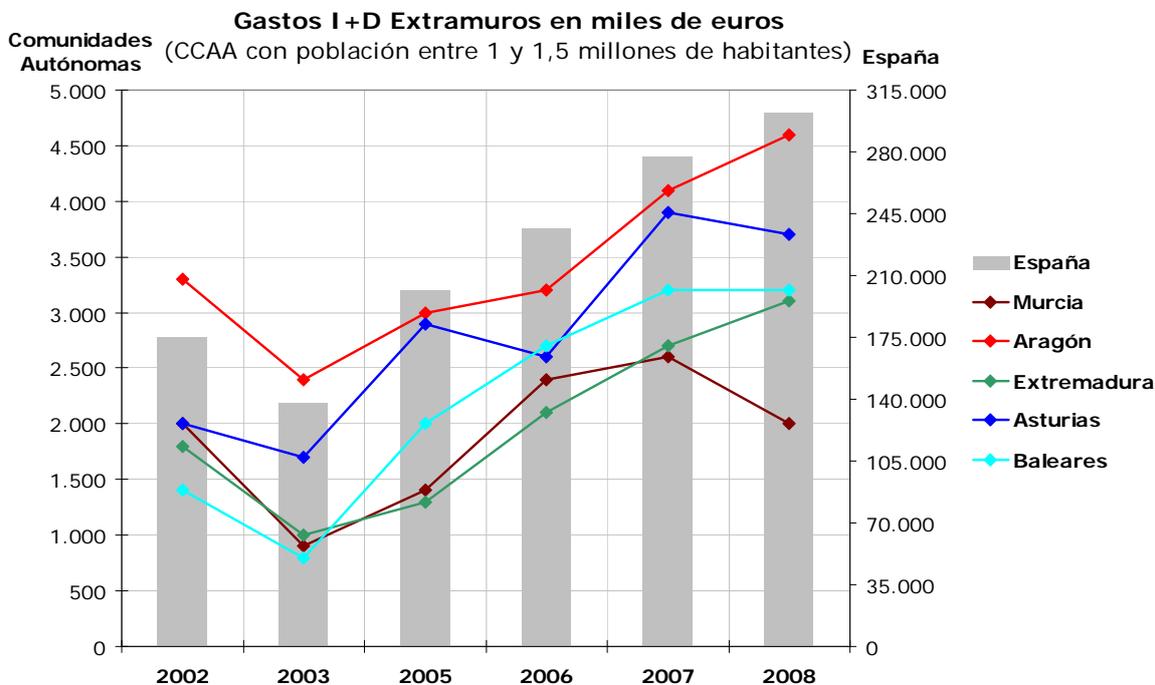
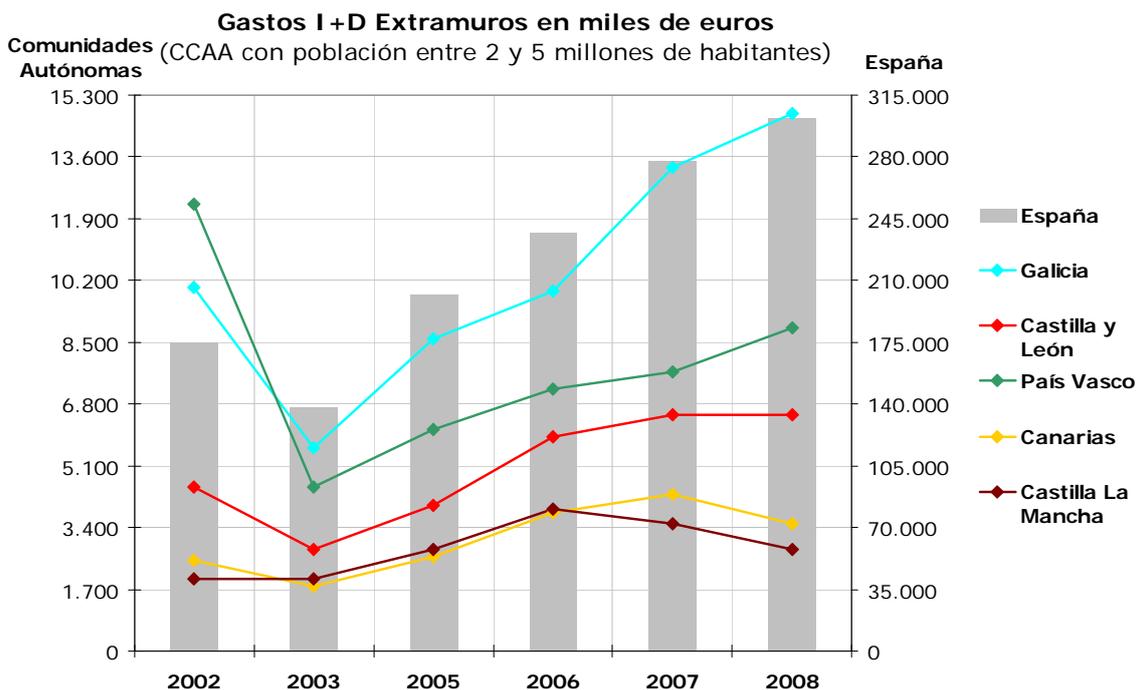
La distribución **por Comunidades Autónomas** de los gastos de I+D invertidos por la industria farmacéutica extramuros, se presenta en la figura siguiente.

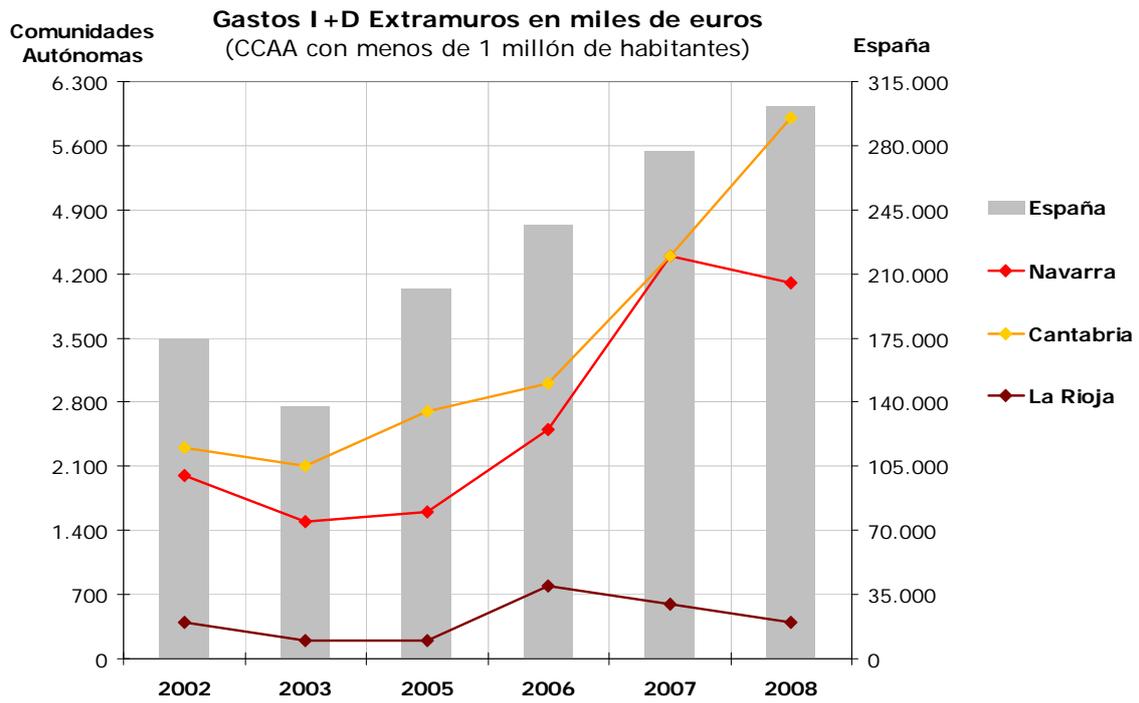
Gastos de I+D extramuros en CCAA



En las gráficas siguientes se presenta la **evolución** que han tenido estos gastos desde el año 2002 hasta el 2008, en todos los casos se comparan con la evolución que a escala de España han tenido estos gastos.







2 Análisis del contenido de BDMetrics

En esta sección se presenta y analiza el contenido de la base de datos BDMetrics.

En primer lugar se presenta el número de Ensayos Clínicos (EC), las Participaciones de Centros en EC (PCEC), los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) y los Centros distintos que contiene BDMetrics.

A continuación se analiza la tipología de la investigación clínica recogida en BDMetrics, en particular se presenta:

- La distribución de los EC en locales / internacionales, en unicéntricos (el EC se realiza en un único centro) / multicéntricos.
- La distribución de los EC por fases de la investigación clínica.
- La distribución de los EC por área terapéutica de la investigación.
- La distribución geográfica de la investigación clínica por CCAA:
- Los CEICs de referencia y PCEC por CCAA.
- Las participaciones de Centros en EC por CCAA y por Fases.
- Los pacientes previstos e incluidos en EC por CCAA.

En cada caso se presentan los **datos** y la **evolución en el tiempo** que han tenido estos datos.

2.1 Contenido de BDMetrics

En la tabla siguiente se resume el contenido de la **VII publicación** de BDMetrics.

Contenido de la VII publicación de BDMetrics

	7 ^a Publicación
421 EC Finalizados	
Número de Ensayos Clínicos	1.062
Número de participaciones de Centros	7.696
Número de CEICs de Referencia distintos	67
Número de CEICs Implicados distintos	137
Número de Centros distintos	599
Desde fecha de envío al CEIC	03-03-2004
Hasta fecha de envío al CEIC	30-06-2009

La compleción de los datos recogidos en BDMetrics es muy elevada, como se muestra en las tablas siguientes donde se presenta el porcentaje de datos existentes en cada **campo** respecto al máximo posible.

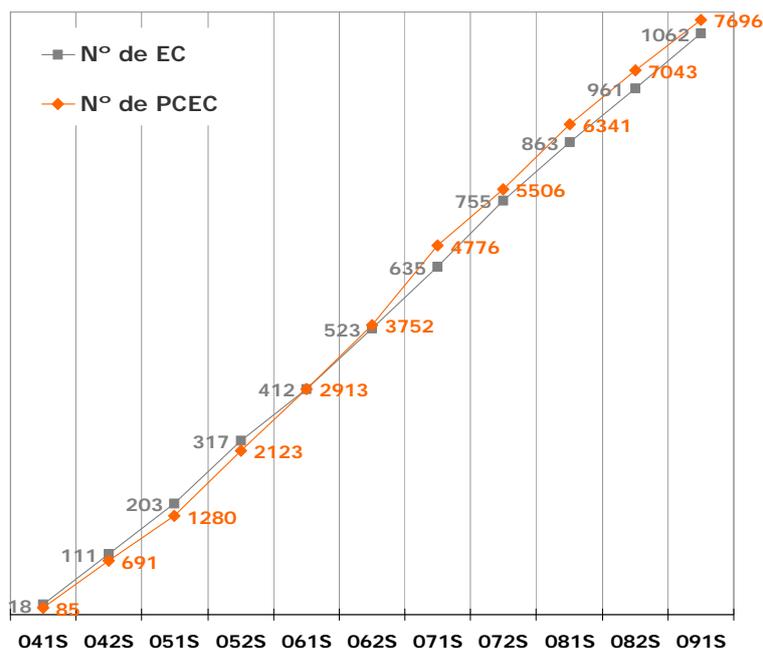
Compleción de los datos contenidos en la VII publicación de BDMetrics

Casos Incluidos	N	%	Casos Incluidos	N	%
Id Farmaindustria	7696	100	Aclaraciones CEIC	7696	100
Internacional	7696	100	Dictamen	7476	97,1
CEIC de Referencia	7696	100	Entrada de la CDC AEMPS	5887	76,5
Área terapéutica código	7696	100	Centro	7696	100
Fase código	7696	100	Servicio principal implicado	7696	100
Finalizado	7696	100	¿Investigador Coordinador?	6514	84,6
Recepción de protocolo	7696	100	Inicio gestión de contrato	7696	100
Cierre de reclutamiento	7696	100	Recepción de la CDC	6876	89,3
Primer paciente internacional	6217	80,8	Firma centro	5613	72,9
Envío AEMPS	7623	99,1	Firma laboratorio	5599	72,8
Fax validación AEMPS	6361	82,7	Recepción de contrato firmado	5459	70,9
Autorización AEMPS	7508	97,6	Nº de pacientes previstos	6400	83,2
Solicitud aclaraciones AEMPS	7696	100	Nº de pacientes incluidos	7219	93,8
CEIC implicado	7696	100	Primer paciente	6385	83
Fecha documentación preparada	7541	98	Último paciente	5024	65,3
Envío CEIC ref	7696	100	Visita de investigador	3611	46,9

Únicamente se aprecia una cierta discrepancia entre el número de datos correspondientes a *Nº de pacientes incluidos* con respecto a la fecha de inclusión del *Primer paciente*, ya que deberían ser iguales.

La **evolución** en el tiempo del número de **ensayos clínicos** (EC) y **participaciones de centros en ensayos clínicos** (PCEC), se muestra en las gráficas siguientes.

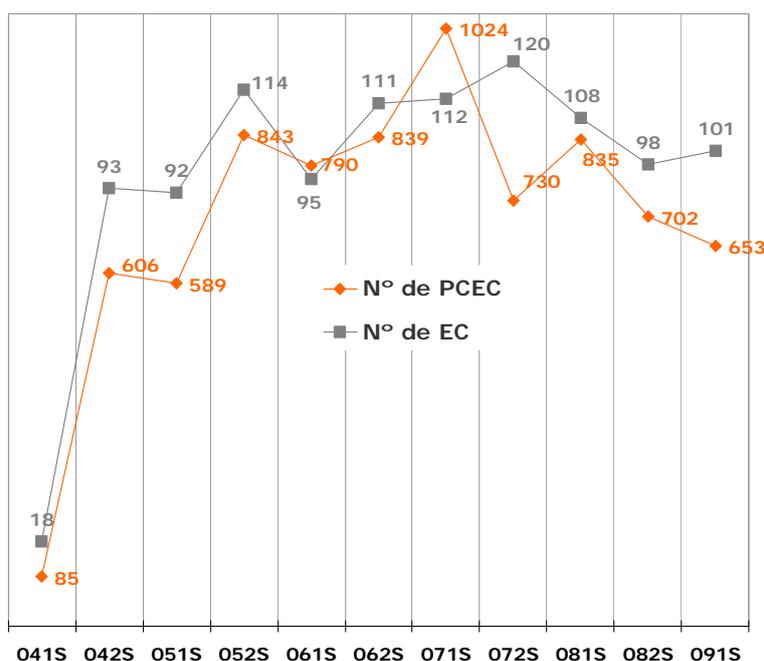
Número de EC y PCEC acumulados semestralmente



En la gráfica anterior se presenta el número **acumulado** de EC y PCEC acumulados semestralmente. Como discriminante temporal se utiliza, para los EC la fecha mínima de envío al CEIC de referencia y, para las PCEC la fecha de envío al CEIC de referencia.

De manera similar, en la gráfica siguiente se presenta el número de EC y PCEC distribuidos por semestre que contiene la VII publicación de BDMetrics.

Número de EC y PCEC por semestre



La aparente disminución en los datos de los últimos semestres no implica un descenso real ya que es práctica habitual de los laboratorios el incorporar EC y PCEC anteriores en las sucesivas actualizaciones de BDMetrics.

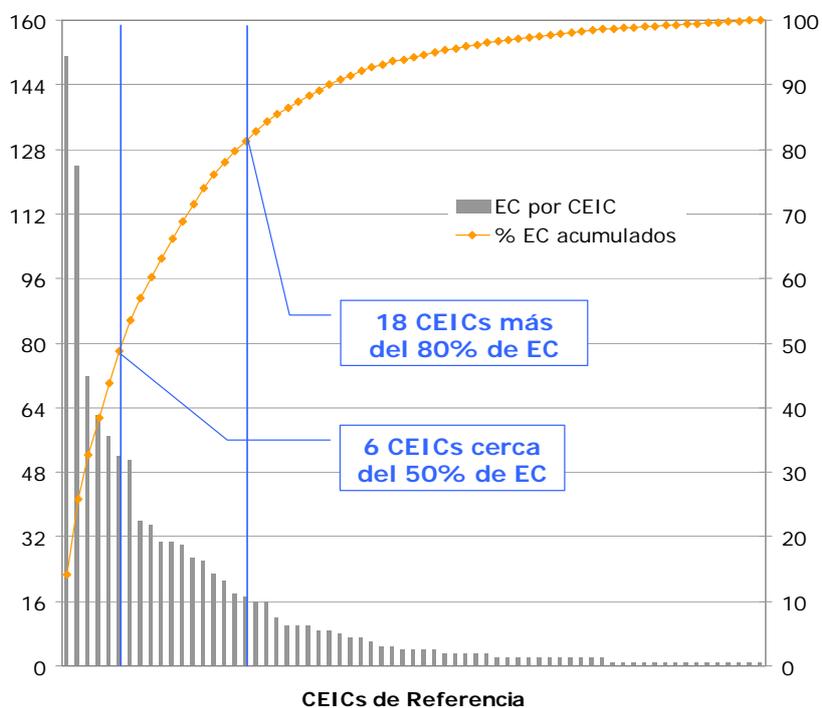
2.1.1 Comités Éticos de Investigación Clínica

La VII publicación de BDMetrics contiene un total de **67 Comités distintos** que actúan como **CEIC de referencia**.

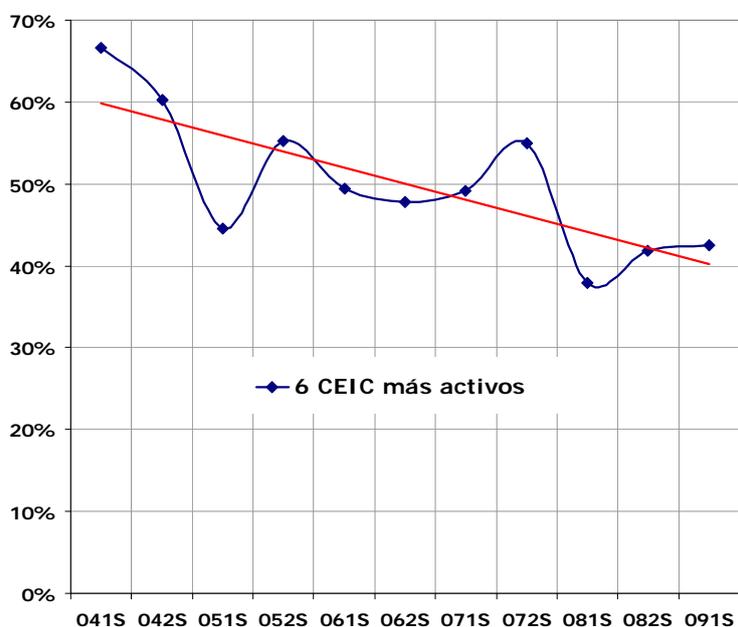
Sin embargo, se observa una acumulación de la actuación como CEIC de referencia en unos pocos Comités, así, de estos 67 Comités, **6 CEICs** actúan como CEIC de referencia en **cerca del 50%** y 18 en el 80% de los 1.062 Ensayos Clínicos incluidos en la VII publicación de BDMetrics.

En las gráficas siguientes se presenta el número de actuaciones como CEIC de referencia de cada uno de estos Comités así como la evolución en el tiempo del número de actuaciones de los 6 Comités más activos.

Distribución del número de actuaciones como CEIC de referencia entre los distintos Comités



Evolución en el tiempo de la participación como CEIC de referencia de los 6 CEICs más activos



En esta última gráfica se muestra el porcentaje sobre el total de EC en cada semestre para cada grupo, la clasificación de los EC en cada semestre se realiza a partir de que la fecha mínima de envío al CEIC de referencia esté dentro del semestre correspondiente. Como se observa, hay una disminución del papel como CEIC de referencia de los 6 CEICs más activos.

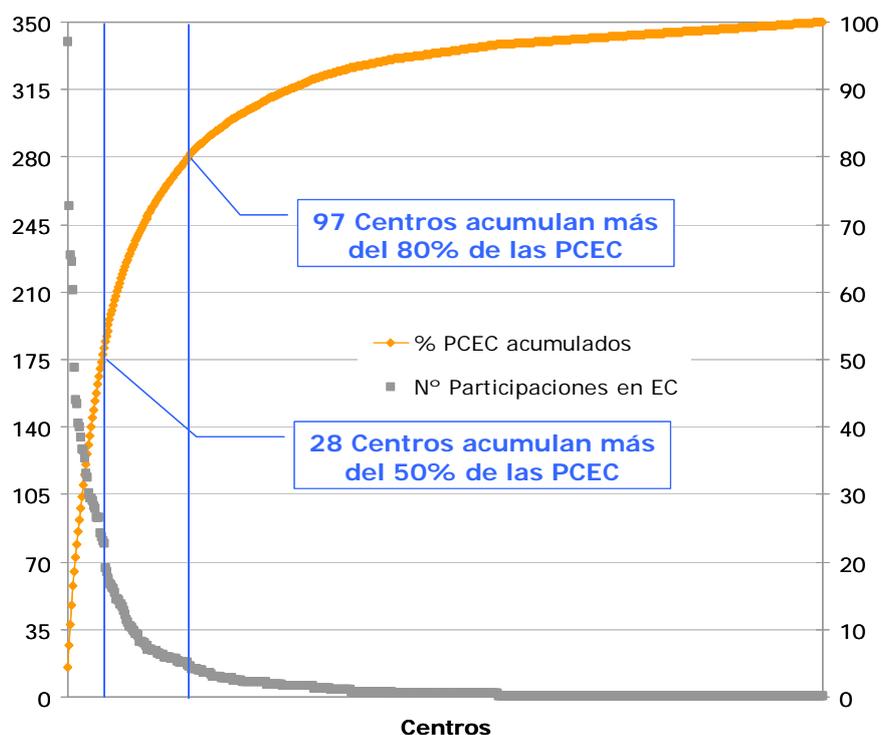
2.1.2 Centros

Similarmente, la VII publicación de BDMetrics contiene un total de **599 Centros distintos** que participan en los ensayos clínicos.

De la misma forma que en el caso de los Comités, se observa una acumulación de la participación en ensayos en un número reducido de Centros, así, de estos 599 Centros, **28 Centros** acaparan más del **50%** de las 7.696 participaciones de Centros en ensayos clínicos (PCEC) incluidas en la VII publicación de BDMetrics.

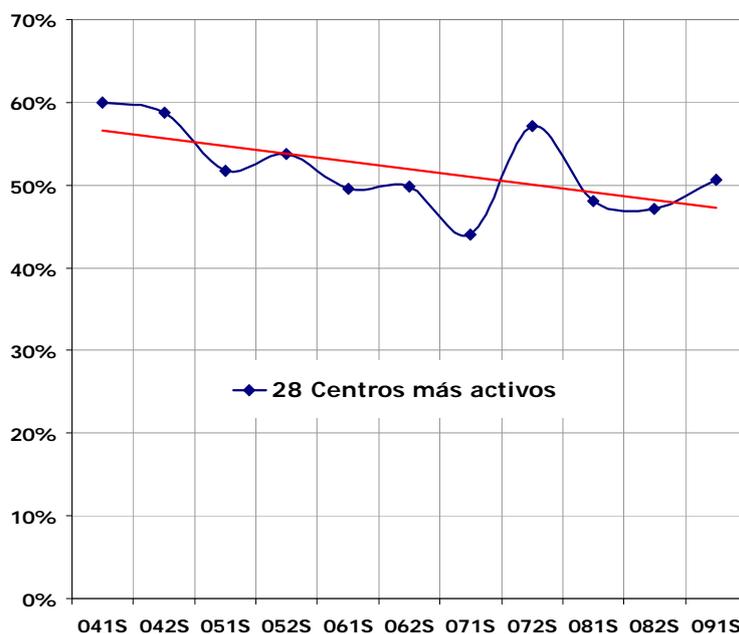
En las gráficas siguientes se presenta el número participaciones en ensayos clínicos de cada uno de estos Centros así como la evolución en el tiempo del número de participaciones de los 28 Centros más activos.

Distribución del número de participaciones en ensayos entre los distintos Centros



En la siguiente gráfica se muestra el porcentaje sobre el total de PCEC en cada semestre para cada grupo, Centros más activos y resto de Centros, la clasificación de las PCEC en cada semestre se realiza a partir de que la fecha de envío al CEIC de referencia esté dentro del semestre correspondiente. Como se observa, hay una ligera disminución de la participación en ensayos de los 28 Centros más activos.

Evolución en el tiempo de la participación en ensayos de los 28 Centros más activos



De los 577 Centros distintos, **376 son Hospitales**, **210 son Centros de Salud** y **13 son Unidades de Fase I**, en la tabla siguiente se muestra la distribución por tipo de Centro y su número de participaciones en ensayos clínicos.

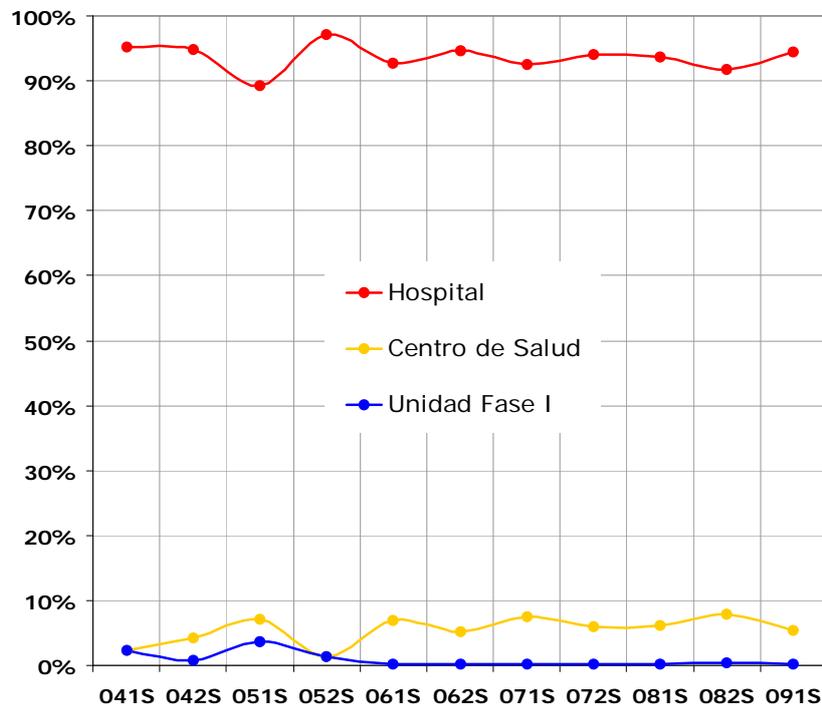
Tipos de Centros y distribución de las PCEC

Tipo de Centro	Número de Centros Distintos	Participaciones en EC
Hospital	376	7.204
Centro de Salud	210	442
Unidad de Fase I	13	50

En la gráfica siguiente se muestra la evolución en el tiempo de la participación en ensayos clínicos de los distintos tipos de centros.

Se presenta el porcentaje sobre el total de participaciones de centros en ensayos de cada tipo de centro sobre el total de PCEC en cada semestre. La clasificación de las PCEC en cada semestre se realiza a partir de que la fecha de envío al CEIC de referencia esté dentro del semestre correspondiente.

Evolución en el tiempo de la participación en ensayos clínicos de los distintos tipos de centros



2.2 Tipología de la investigación clínica

En este apartado se analiza el tipo de investigación clínica que se realiza atendiendo a la localización geográfica, la fase y el área terapéutica de la misma.

De los 1.062 EC contenidos en la VII publicación de BDMetrics el **9,2%** (98 EC) se realizan **en un solo Centro** y el **90,8%** (964 EC) en **varios Centros**.

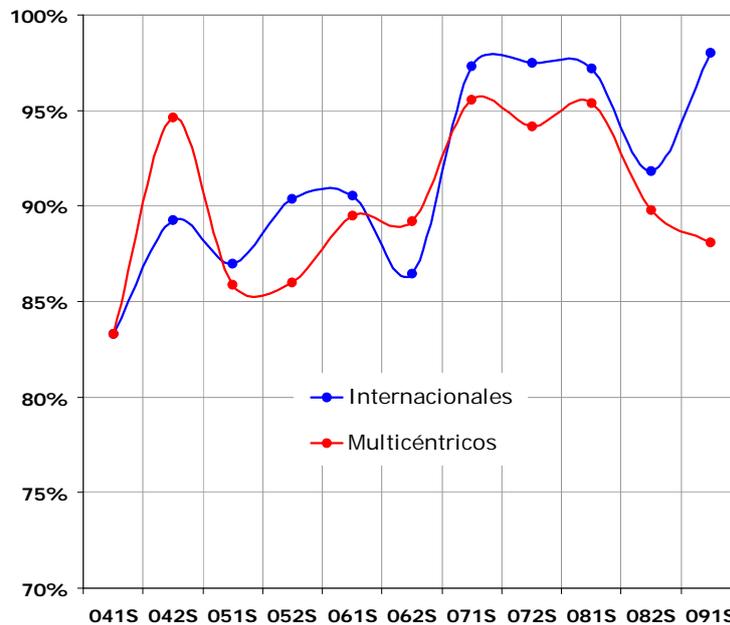
Respecto a la dimensión geográfica de estos ensayos, el **7,4%** de los EC son **locales** y el **92,6%** **internacionales**.

Distribución de los ensayos clínicos de la VII publicación de BDMetrics en unicéntricos / multicéntricos y en locales / internacionales



La **evolución en el tiempo** del número de EC **internacionales** y del número de EC **multicéntricos** se presenta en la gráfica siguiente.

Evolución del número de ensayos internacionales y multicéntricos

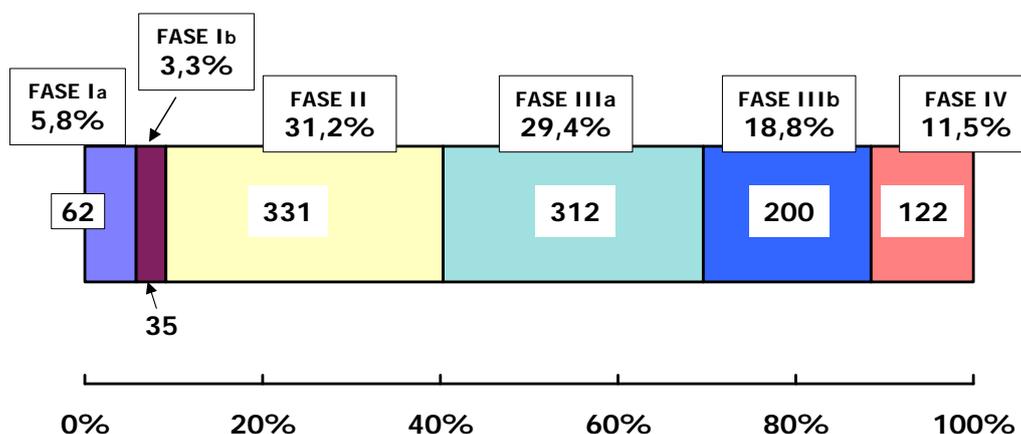


Se presenta el **porcentaje sobre el total** de ensayos de cada tipo, internacional / multicéntrico, de centro sobre el total de ensayos en cada semestre. La clasificación de los ensayos en cada semestre se realiza a partir de que la fecha de mínima de envío al CEIC de referencia esté dentro del semestre correspondiente.

2.2.1 Fases de investigación de los ensayos

En la figura siguiente se presenta la distribución de los 1.062 ensayos clínicos contenidos en la VII publicación de BDMetrics por **fase de la investigación**.

Distribución de los ensayos clínicos por fases de la investigación



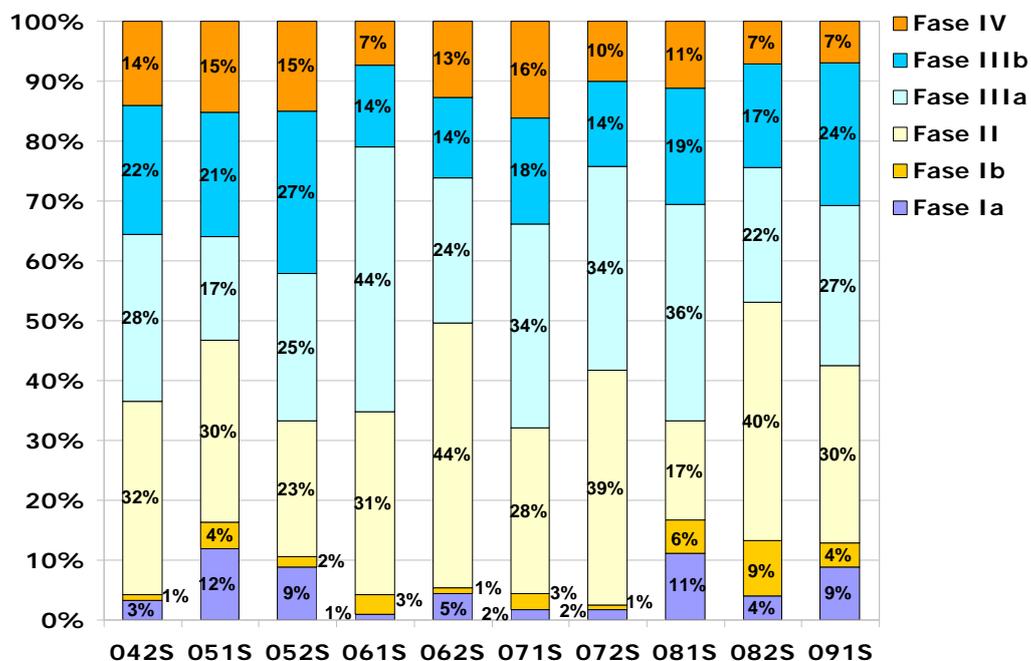
En la tabla siguiente se presenta el **número de ensayos clínicos** en cada **fase** y **semestre**. La clasificación de los ensayos en cada semestre se realiza a partir de que la fecha de mínima de envío al CEIC de referencia esté dentro del semestre correspondiente.

Número de ensayos clínicos por semestre y fase de la investigación

Fase	041S	042S	051S	052S	061S	062S	071S	072S	081S	082S	091S
Ia	3	3	11	10	1	5	2	2	12	4	9
Ib	1	1	4	2	3	1	3	1	6	9	4
II	4	30	28	26	29	49	31	47	18	39	30
IIIa	6	26	16	28	42	27	38	41	39	22	27
IIIb	3	20	19	31	13	15	20	17	21	17	24
IV	1	13	14	17	7	14	18	12	12	7	7

En el gráfico siguiente se presenta la **evolución en el tiempo** de las fases de los ensayos clínicos (EC) como **porcentaje sobre el total** de EC de cada fase de investigación en cada semestre. La clasificación de los ensayos en cada semestre se realiza a partir de que la fecha de mínima de envío al CEIC de referencia esté dentro del semestre correspondiente.

Porcentaje de Ensayos Clínicos por fase y por semestre

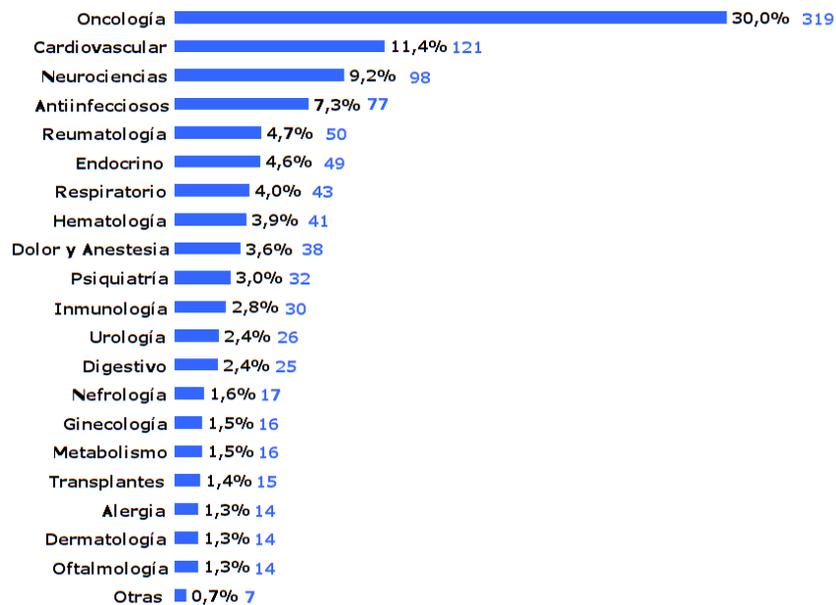


2.2.2 Áreas Terapéuticas de los ensayos

La distribución de los ensayos clínicos contenidos en la VII publicación de BDMetrics por **área terapéutica** de la investigación, se presenta en el gráfico siguiente.

En el gráfico se presenta el número de ensayos y el porcentaje sobre el total de ensayos clínicos.

Porcentaje sobre el total de ensayos y número de ensayos por área terapéutica



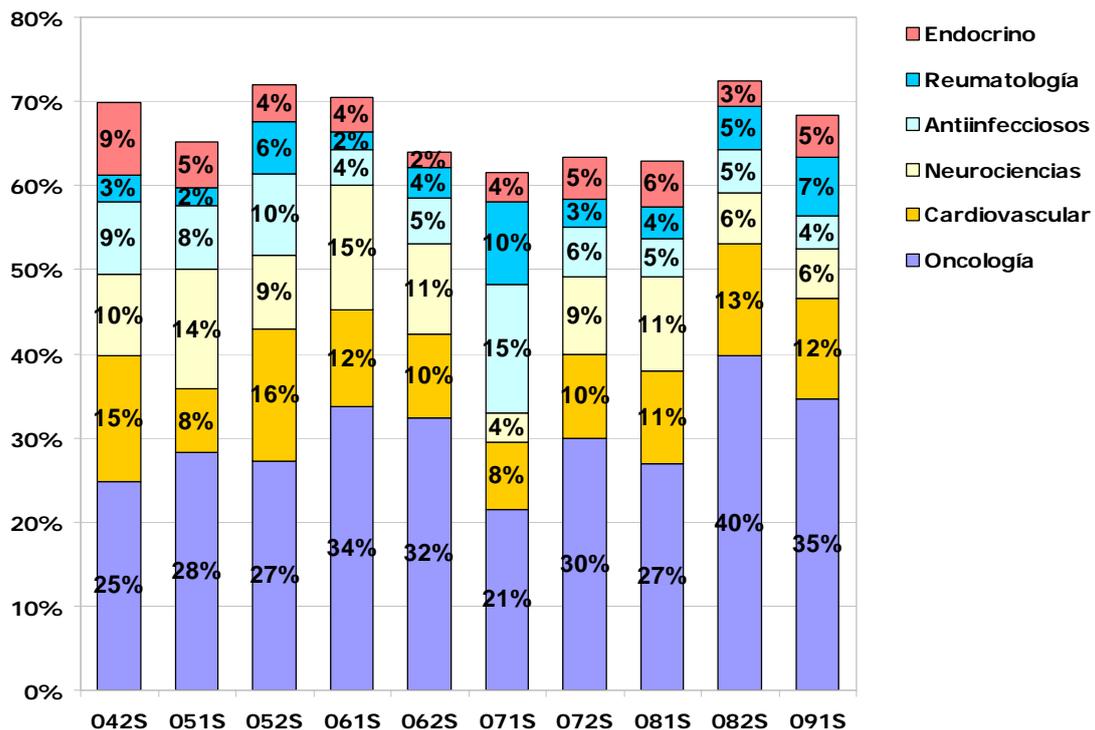
En la tabla siguiente se presenta el **número de ensayos clínicos** en cada **área terapéutica** y **semestre**. La clasificación de los ensayos en cada semestre se realiza a partir de que la fecha de mínima de envío al CEIC de referencia este dentro del semestre correspondiente.

Número de ensayos clínicos por semestre y área terapéutica

Área terapéutica	041S	042S	051S	052S	061S	062S	071S	072S	081S	082S	091S	Total
Oncología	8	23	26	31	32	36	24	36	29	39	35	319
Cardiovascular	2	14	7	18	11	11	9	12	12	13	12	121
Neurociencias	1	9	13	10	14	12	4	11	12	6	6	98
Antiinfecciosos	3	8	7	11	4	6	17	7	5	5	4	77
Reumatología	1	3	2	7	2	4	11	4	4	5	7	50
Endocrino	1	8	5	5	4	2	4	6	6	3	5	49
Respiratorio	0	1	3	4	4	1	9	5	2	4	10	43
Hematología	0	4	4	3	4	7	3	6	3	2	5	41
Dolor y Anestesia	0	2	1	2	1	3	2	10	6	0	11	38
Psiquiatría	0	4	5	3	3	2	7	2	4	2	0	32
Inmunología	0	2	5	3	0	3	4	4	3	6	0	30
Urología	0	2	4	5	4	2	4	1	3	1	0	26
Digestivo	0	2	4	1	3	2	3	1	4	3	2	25
Nefrología	0	2	1	1	0	4	3	1	3	1	1	17
Ginecología	0	3	0	1	4	2	1	0	0	4	1	16
Metabolismo	0	2	0	1	1	3	1	4	3	1	0	16
Transplantes	0	3	1	3	0	1	2	4	1	0	0	15
Alergia	0	1	0	0	3	7	0	2	1	0	0	14
Dermatología	1	0	2	2	1	1	2	2	1	2	0	14
Oftalmología	0	0	1	2	0	2	1	1	4	1	2	14
Otras	1	0	1	1	0	0	1	1	2	0	0	7

En el gráfico siguiente se presenta la **evolución en el tiempo** de las 6 principales áreas terapéuticas que agrupan el 80% de los ensayos clínicos (EC) como **porcentaje sobre el total** de EC de cada área terapéutica en cada semestre. La clasificación de los ensayos en cada semestre se realiza a partir de que la fecha de mínima de envío al CEIC de referencia esté dentro del semestre correspondiente.

Porcentaje de Ensayos Clínicos por área terapéutica y por semestre para las seis principales áreas terapéuticas



2.3 Distribución por CCAA de la investigación clínica

En esta sección se presenta la distribución geográfica de la investigación clínica por CCAA, en particular se muestra:

- Comités Éticos de Investigación Clínica que actúan como CEIC de referencia y participaciones de Centros en ensayos clínicos por CCAA.
- Las participaciones de Centros en ensayos clínicos por CCAA y por Fases de la investigación.
- Los pacientes previstos e incluidos en ensayos clínicos por CCAA.

2.3.1 Comités Éticos y participaciones de Centros

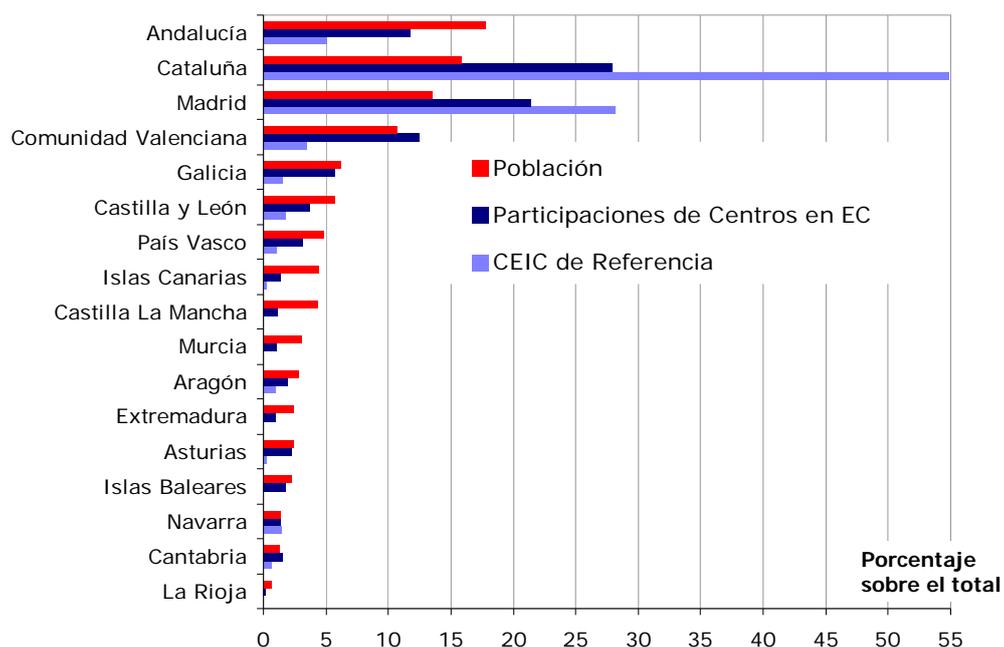
En la tabla siguiente se presenta el número de Comités Éticos de Investigación Clínica que actúan como **CEIC de referencia** y el número de **participaciones de Centros** en ensayos clínicos **por CCAA**.

CEIC de referencia y participaciones de Centros en ensayos por CCAA

CCAA	CEIC de Referencia	%	EC en Centros	%
Andalucía	54	5,1	911	11,8
Aragón	10	0,9	145	1,9
Asturias	3	0,3	171	2,2
Cantabria	7	0,7	121	1,6
Castilla La Mancha	1	0,1	90	1,2
Castilla y León	19	1,8	284	3,7
Cataluña	582	54,8	2.153	28,0
Comunidad Valenciana	37	3,5	961	12,5
Extremadura	1	0,1	76	1,0
Galicia	17	1,6	443	5,8
Islas Baleares	1	0,1	141	1,8
Islas Canarias	3	0,3	107	1,4
La Rioja	0	0,0	13	0,2
Madrid	299	28,2	1.651	21,5
Murcia	1	0,1	82	1,1
Navarra	16	1,5	106	1,4
País Vasco	11	1,0	241	3,1
Total	1.062	100	7.696	100

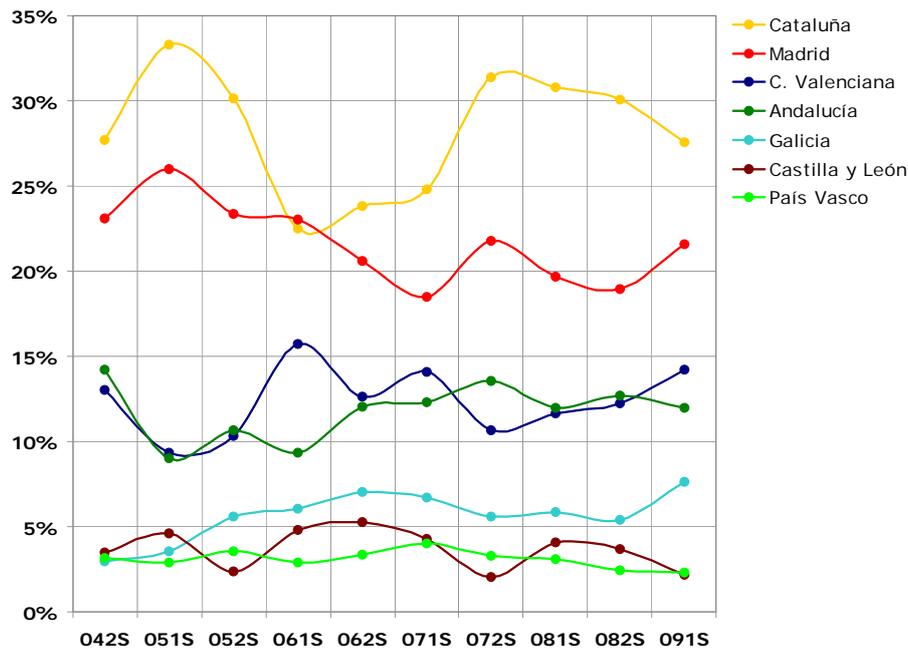
En la gráfica siguiente se muestra la distribución por CCAA de los CEICs de Referencia de los 1.062 Ensayos Clínicos (EC) y de las 7.696 Participaciones de Centros en Ensayos Clínicos (PCEC) como porcentaje sobre el total. Se ha añadido el porcentaje de población de cada CCAA para su comparación.

Porcentaje de CEICs de Referencia, PCEC y población por CCAA



En la gráfica siguiente se presenta la **evolución** de las **Participaciones de Centros** (PCEC) de las CCAA en Ensayos Clínicos por **semestre** como porcentaje sobre el total de participaciones en cada semestre para las **siete principales CCAA** que acumulan más del 85% de las PCEC. La clasificación de las PCEC en cada semestre se realiza a partir de que la fecha de envío al CEIC de referencia esté dentro del semestre correspondiente.

Participaciones de Centros en ensayos (PCEC) por CCAA y semestre como porcentaje sobre el total



En la tabla siguiente se presente la distribución de estas **participaciones** (PCEC) por **fase de la investigación** y CCAA.

Participaciones de Centros por CCAA y por Fases

CCAA	Ia	Ib	II	IIIa	IIIb	IV
Andalucía	8	7	215	275	261	145
Aragón	1	1	29	49	50	15
Asturias	0	0	31	61	53	26
Canarias	0	0	15	34	36	22
Cantabria	0	2	29	48	28	14
Castilla-La Mancha	0	0	20	37	24	9
Castilla y León	5	2	59	89	93	36
Cataluña	57	46	528	753	512	257
Comunidad Valenciana	7	5	230	326	278	115
Extremadura	0	0	10	28	31	7
Galicia	6	2	113	135	135	52
Islas Baleares	1	1	30	49	43	17
La Rioja	0	0	3	3	5	2
Madrid	35	16	405	560	422	213
Navarra	0	2	28	36	32	8
País Vasco	3	1	54	68	77	38
Región de Murcia	0	0	17	26	29	10
Total	123	85	1.816	2.577	2.109	986

2.3.2 Pacientes previstos e incluidos

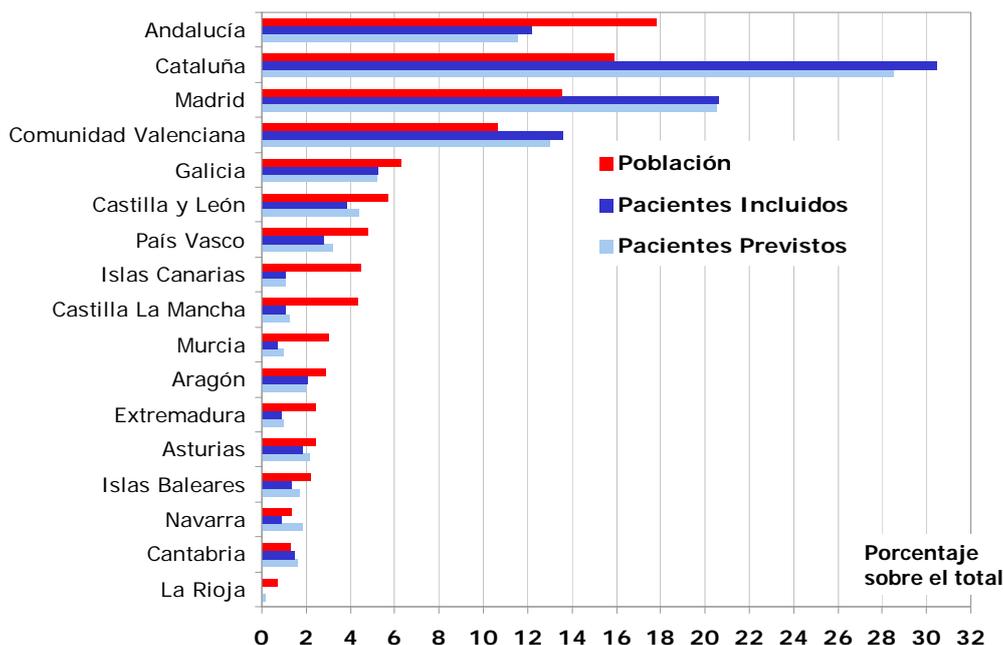
En la tabla siguiente se presenta el número de los **pacientes previstos** a incluir en los ensayos clínicos y el número de los **pacientes incluidos** hasta la fecha de actualización de la VII publicación de BDMetrics **por CCAA**.

Pacientes Previstos e Incluidos por CCAA

CCAA	Suma de Pacientes Previstos	% del total	Suma de Pacientes Incluidos	% del total
Andalucía	7.226	11,6%	4.605	12,2%
Aragón	1.221	2,0%	772	2,0%
Asturias	1.350	2,2%	685	1,8%
Cantabria	1.018	1,6%	561	1,5%
Castilla La Mancha	770	1,2%	401	1,1%
Castilla y León	2.734	4,4%	1.448	3,8%
Cataluña	17.827	28,5%	11.489	30,5%
Comunidad Valenciana	8.119	13,0%	5.112	13,6%
Extremadura	605	1,0%	324	0,9%
Galicia	3.240	5,2%	1.969	5,2%
Islas Baleares	1.080	1,7%	495	1,3%
Islas Canarias	665	1,1%	410	1,1%
La Rioja	101	0,2%	5	0,0%
Madrid	12.853	20,5%	7.775	20,6%
Murcia	627	1,0%	262	0,7%
Navarra	1.126	1,8%	340	0,9%
País Vasco	1.989	3,2%	1.058	2,8%
Total	62.551		37.711	

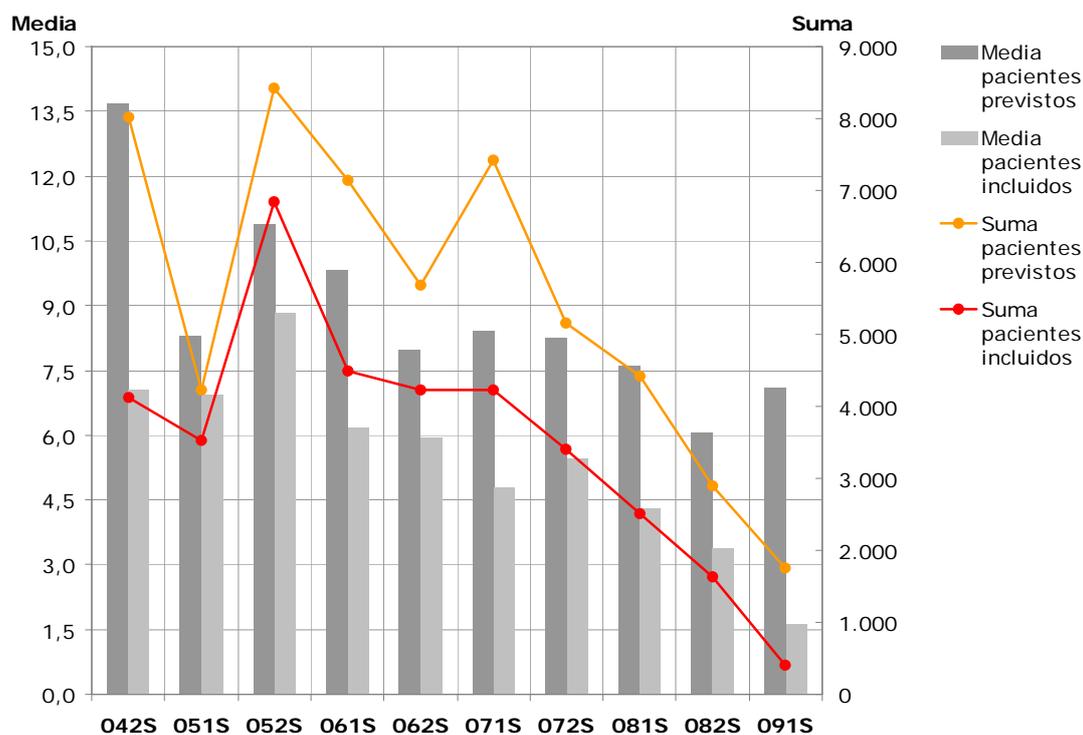
En la gráfica siguiente se muestra la distribución por CCAA de los de los **pacientes previstos** a incluir en los ensayos clínicos y de los **pacientes incluidos** como porcentaje sobre el total. Se ha añadido el porcentaje de población de cada CCAA para su comparación.

Porcentaje de Pacientes Previstos e Incluidos y población por CCAA



En la gráfica siguiente se presenta la **evolución** por semestres del número de **pacientes previsto e incluidos**, se dan dos tipos de valores: la suma total y la media de pacientes por participaciones de centros en ensayos clínicos. La clasificación de las PCEC en cada semestre se realiza a partir de que la fecha de envío al CEIC de referencia esté dentro del semestre correspondiente.

Evolución de los pacientes previstos e incluidos en los ensayos

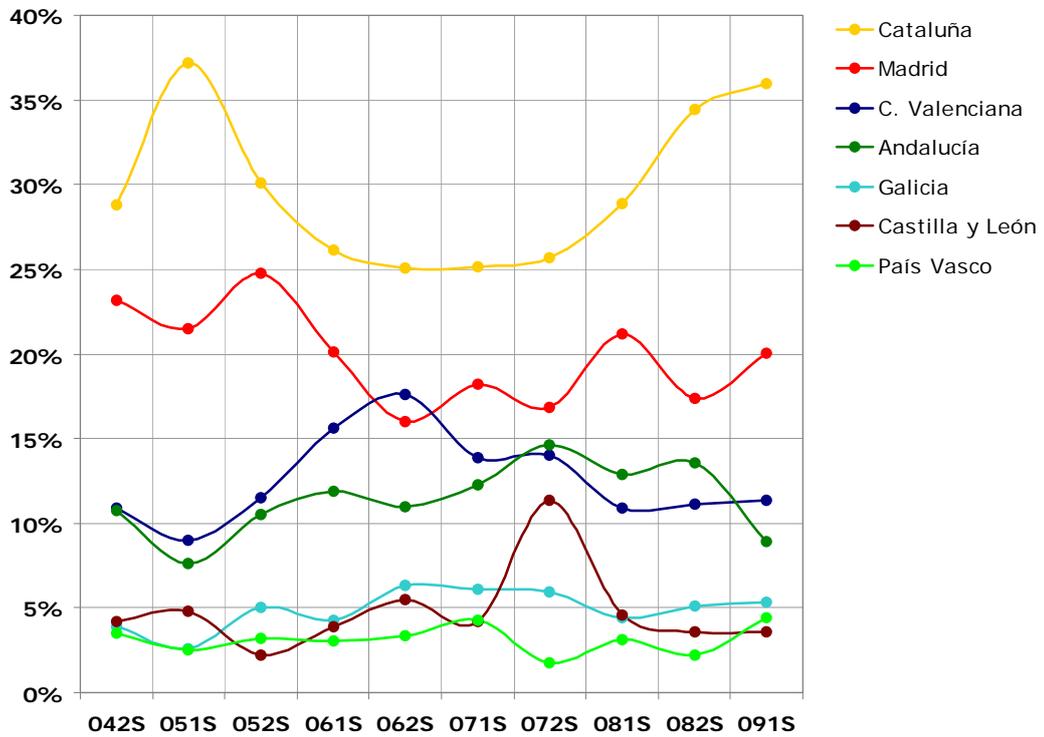


La aparente disminución del número de pacientes previstos en los últimos semestres es en parte debido a la práctica habitual de los laboratorios de incorporar EC y PCEC anteriores en las sucesivas actualizaciones de BDMetrics.

En la gráfica siguiente se presenta la **evolución** de los **pacientes previstos** de incluir en los ensayos clínicos de las CCAA por **semestre** como porcentaje sobre el total de pacientes previstos en cada semestre para las **siete principales CCAA** que acumulan más del 85% de los pacientes previstos.

La clasificación de las PCEC en cada semestre se realiza a partir de que la fecha de envío al CEIC de referencia esté dentro del semestre correspondiente.

*Evolución de los pacientes previstos en ensayos clínicos por CCAA
(porcentaje sobre el total)*



3 Indicadores de tiempos

En esta sección se presentan los datos relativos a los principales **indicadores de tiempos** asociados a la puesta en marcha de un ensayo clínico. Estos indicadores son los siguientes:

- **Tiempo Global de Inicio** de un ensayos clínico (EC)
- Tiempo de preparación de la **Documentación**
- Tiempo de emisión del **Dictamen**
- Tiempo de formalización del **Contrato**
- Tiempo de Inclusión del **Primer Paciente** en el EC

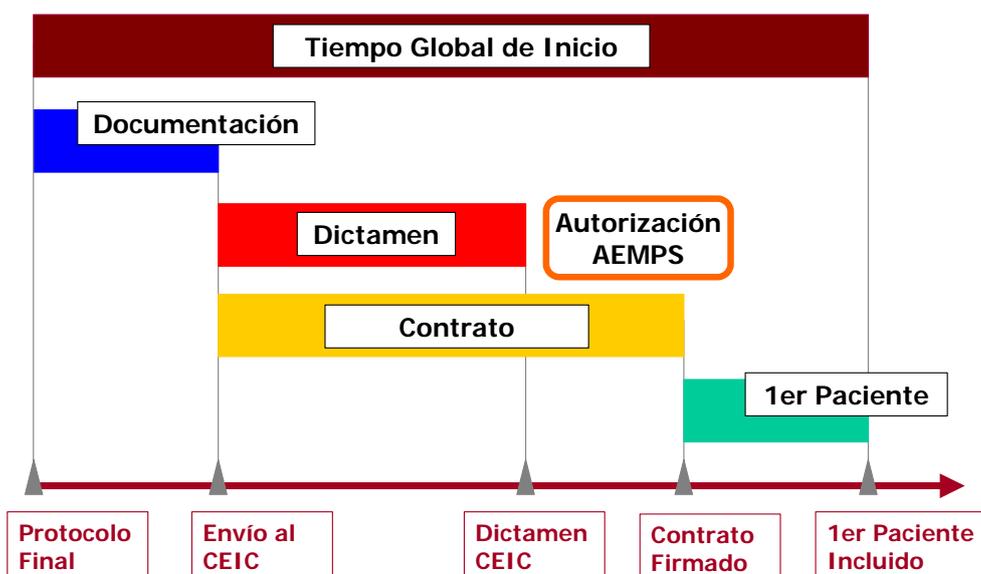
Asimismo se presenta el Tiempo Global de Inicio del EC y su **comparación** con su equivalente a escala **internacional**.

Para todos ellos se presentan la **mediana**, la **dispersión** y su **evolución en el tiempo**, tanto de las medianas como de la dispersión.

Para ver la evolución en el tiempo, se toma como unidad de tiempo el **semestre** y como fecha de referencia la de envío de la documentación al CEIC de referencia.

El modelo de tiempos utilizado junto con la definición de los indicadores mencionados se muestra en la figura siguiente.

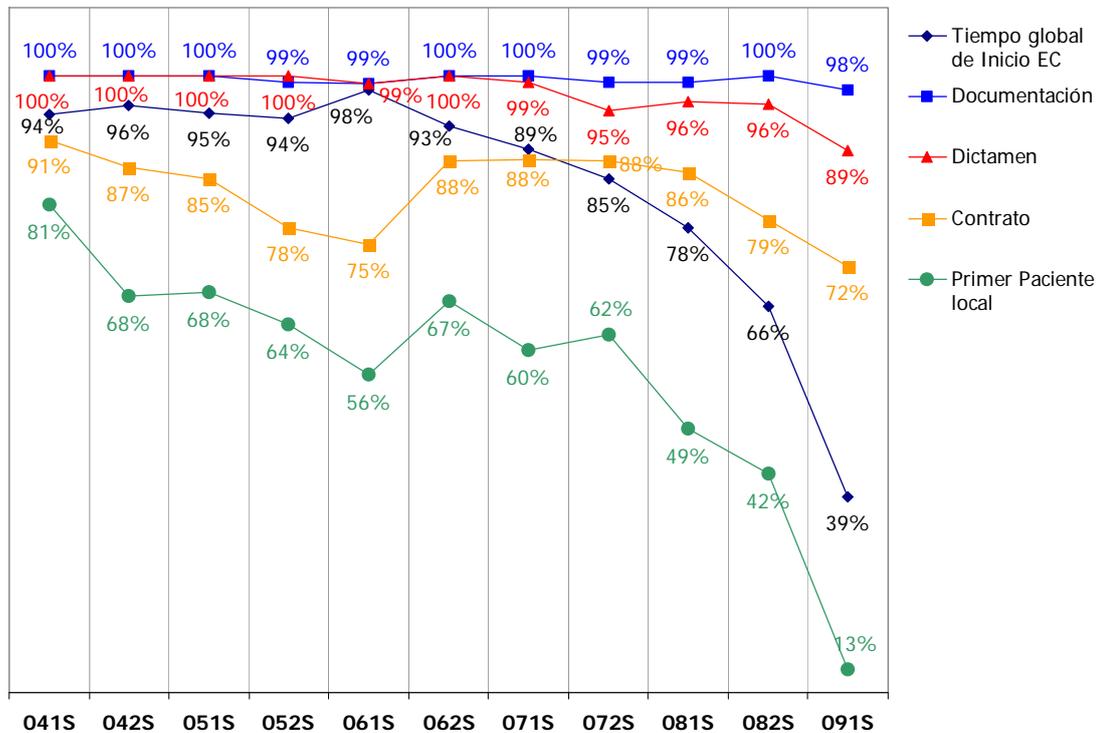
Modelo de tiempos: etapas e indicadores



A la hora de valorar la fiabilidad de los indicadores y su extensión a toda la muestra, es importante contemplar la complección de estos indicadores sobre el conjunto de datos.

En la gráfica siguiente se presenta el porcentaje de datos válidos de cada indicador sobre el número de ensayos (EC) y el número de participaciones de Centros (PCEC) totales, respectivamente, por semestre.

Porcentaje de datos válidos de cada indicador de tiempo por semestre



En general se observa una elevada compleción de datos para todos los indicadores. Como es lógico, existe una mayor escasez de datos en los últimos semestres, sobre todo para aquellos indicadores ligados a las últimas etapas de la puesta en marcha del ensayo.

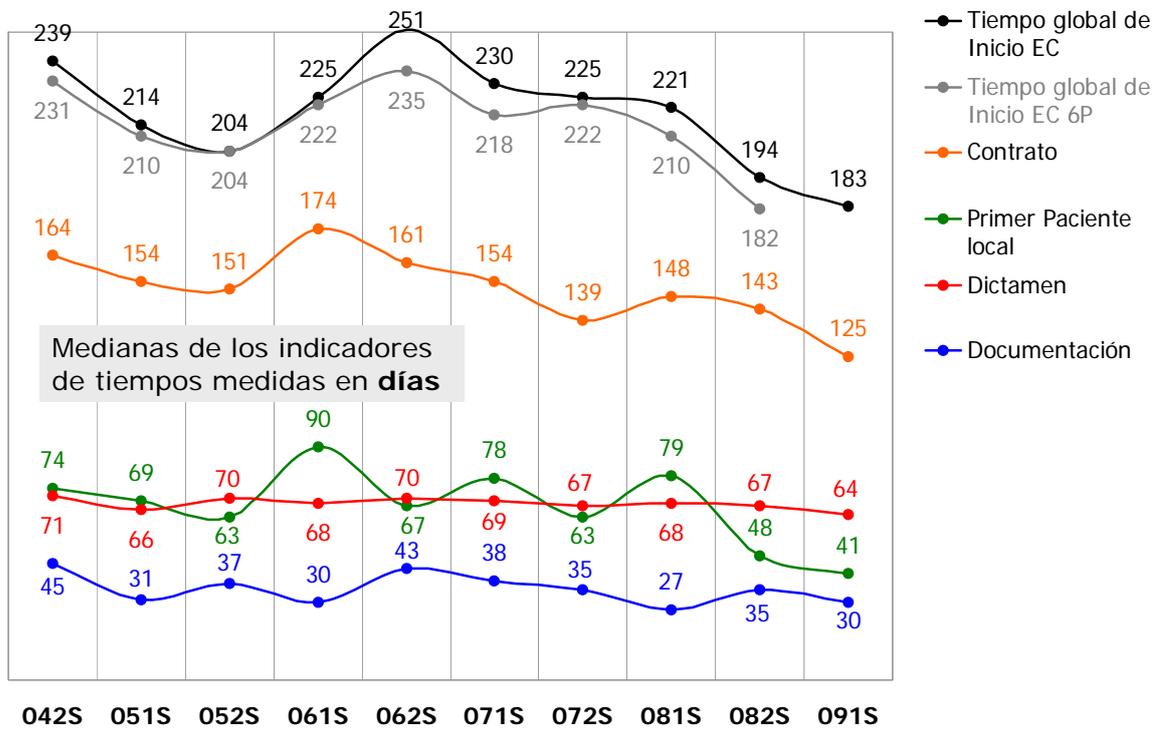
3.1 Evolución de los indicadores de tiempo

En la gráfica siguiente se presenta la evolución que han tenido los indicadores de tiempo en los distintos semestres.

En la gráfica también se ha representado los valores correspondientes al Tiempo Global de Inicio de acuerdo con los datos de la VI publicación, para su comparación.

En general todos los indicadores han ido **disminuyendo**, aunque los correspondientes al último semestre tienen un sesgo ya que sólo aparecen, por el momento, los más tempranos.

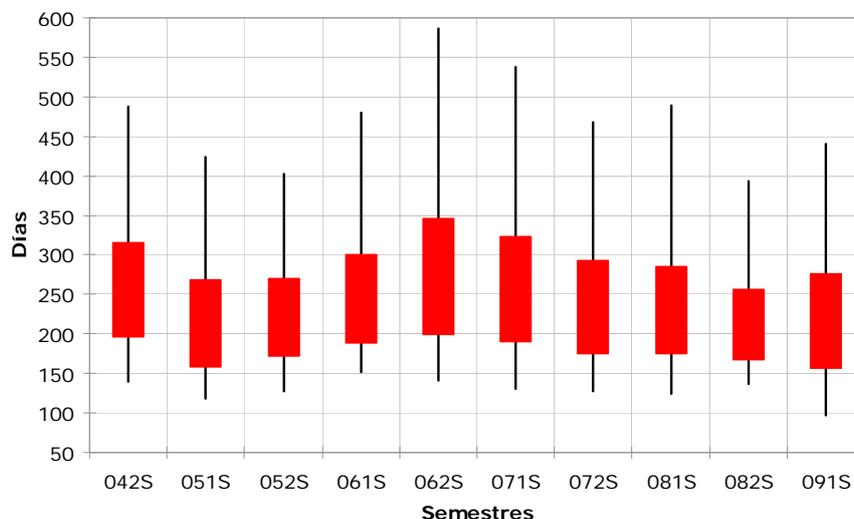
Evolución de los indicadores de tiempo



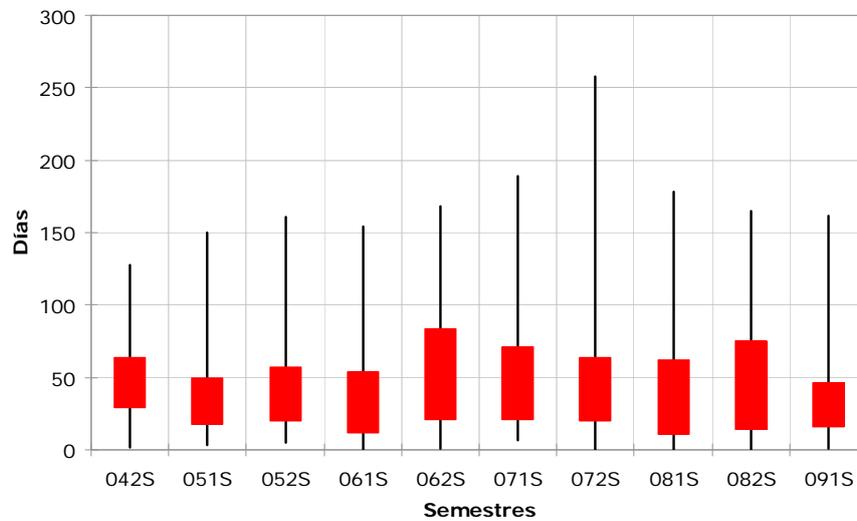
En cada semestre se consideran los ensayos clínicos (EC) con fecha mínima de envío al CEIC de referencia dentro de cada semestre y las participaciones de Centros (PCEC) con fecha de envío al CEIC de referencia dentro de cada semestre.

A continuación, en las gráficas siguientes, se presenta la evolución de las dispersiones, medidas en percentiles 05, 25, 75 y 95, de los distintos indicadores de tiempos.

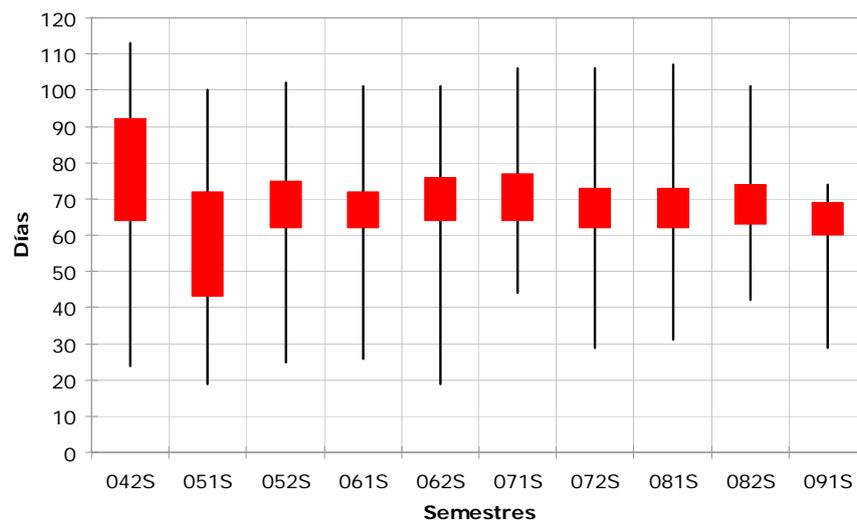
Evolución dispersión Tiempo Global de Inicio



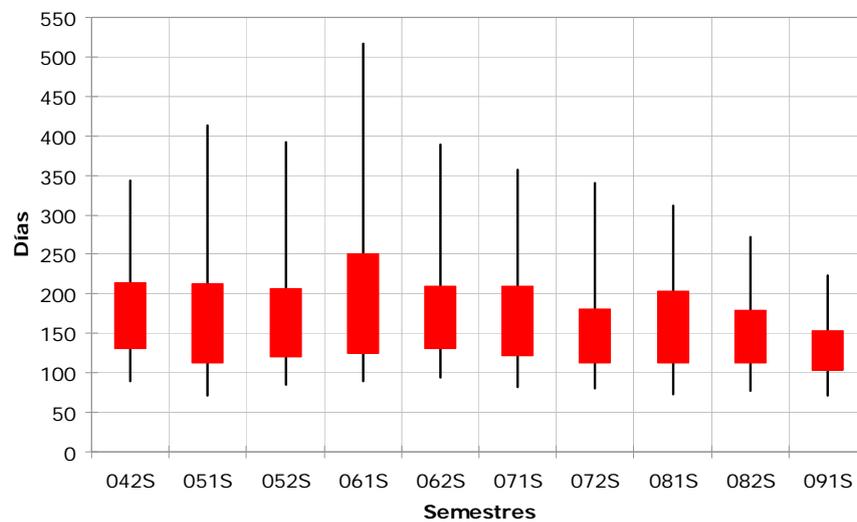
Evolución dispersión Documentación



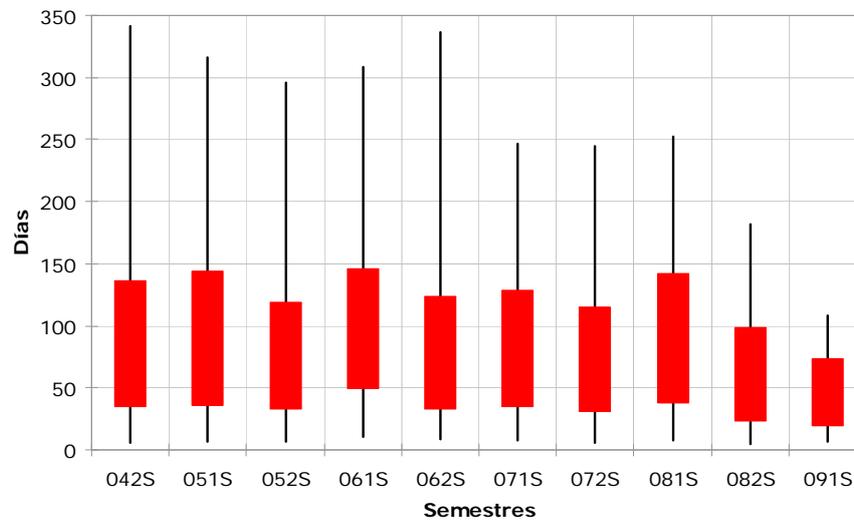
Evolución dispersión Dictamen



Evolución dispersión Contrato



Evolución dispersión Primer Paciente

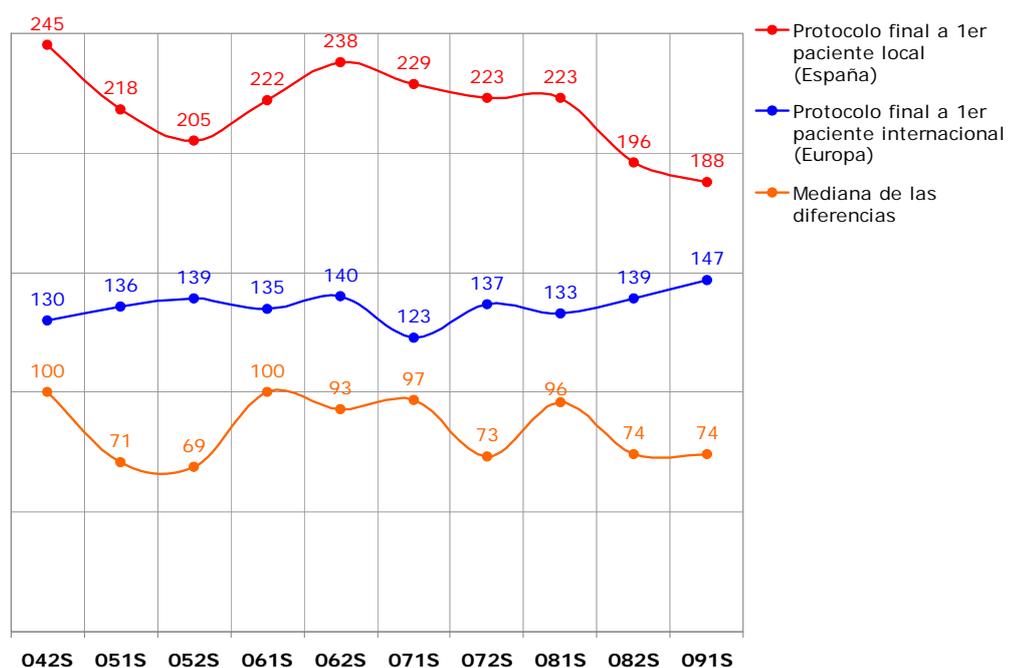


3.2 Comparación tiempos globales: primer paciente local – internacional

Se realiza la comparación, para los **mismos ensayos** y los **mejores casos**, de lo que se tarda en incluir un paciente en **España** con respecto a lo que se tarda a **escala internacional**.

En la gráfica siguiente se presenta la **evolución** en el tiempo de los indicadores de tiempos globales. Se muestran las **medianas** en cada semestre en días.

Evolución de los tiempos globales

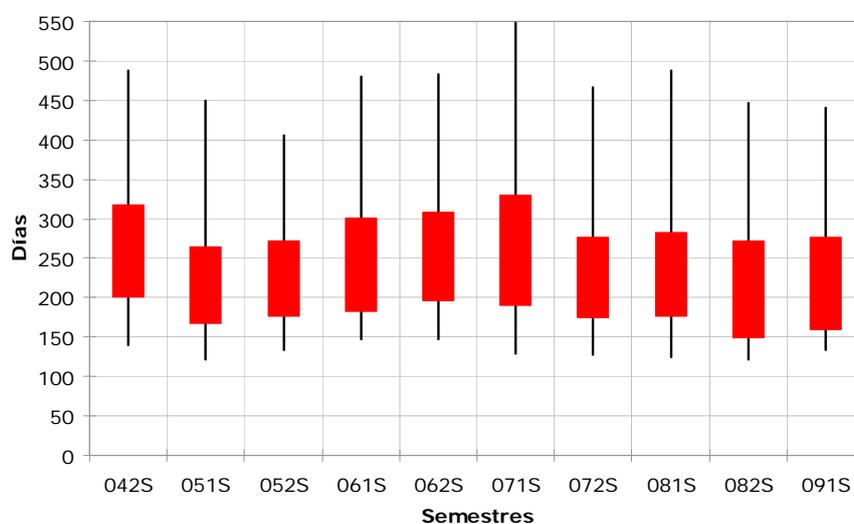


En cada semestre se consideran los ensayos clínicos (EC) con fecha mínima de envío al CEIC de referencia dentro de cada semestre.

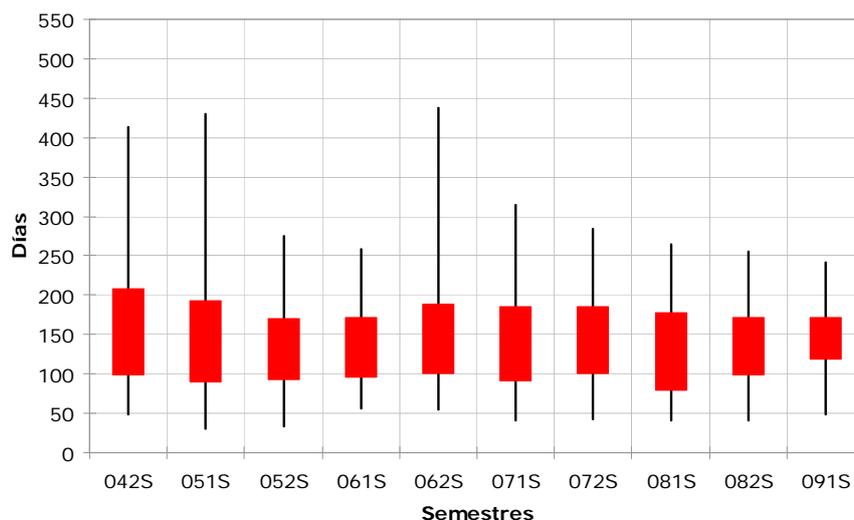
Como se observa el tiempo que se tarda en incluir el primer paciente desde el inicio del ensayo en **España** es **cada vez más parecido** al tiempo a **escala internacional**.

A continuación, en las gráficas siguientes, se presenta la evolución de las dispersiones, medidas en percentiles 05, 25, 75 y 95, de estos indicadores de tiempos.

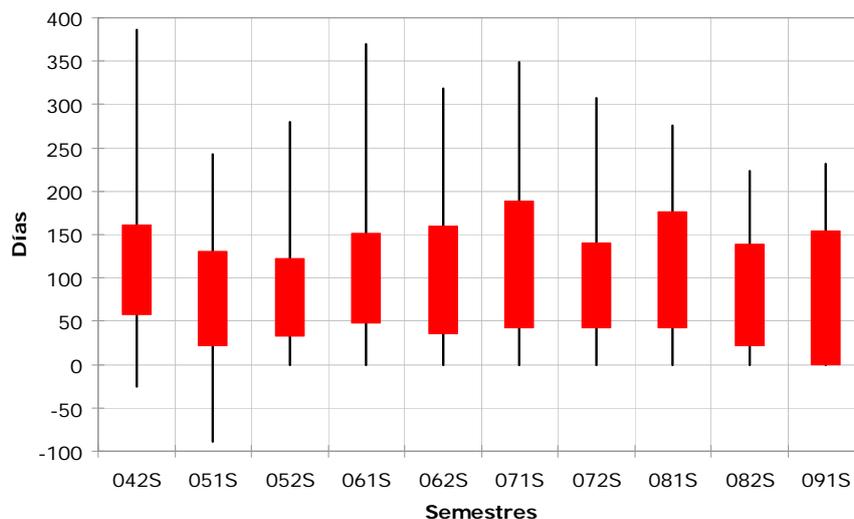
Evolución dispersión Protocolo final a 1er paciente **Local**



Evolución dispersión Protocolo final a 1er paciente **Internacional**



Evolución dispersión de la Diferencia



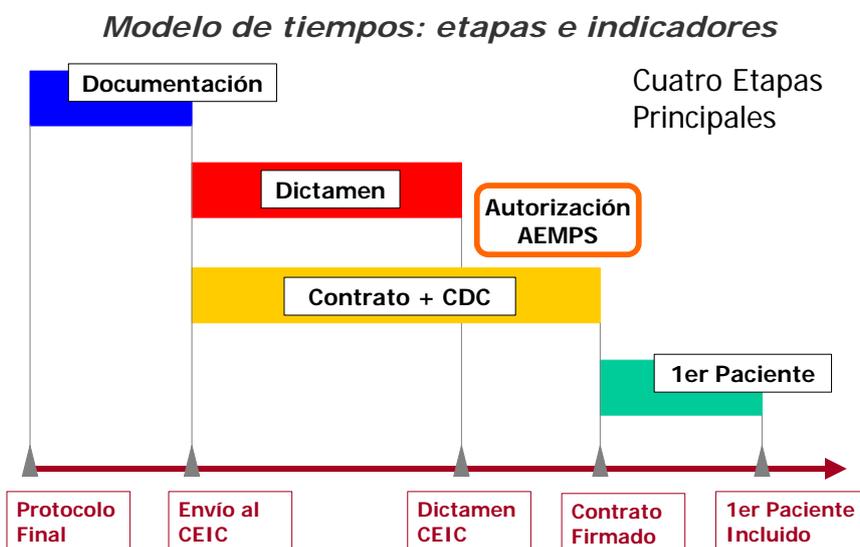
3.3 Análisis por etapas de los indicadores de tiempos

En esta sección se pretende profundizar en el análisis de los indicadores de tiempos definidos.

Se analizará la dependencia de estos indicadores en el tipo de investigación, fases y áreas terapéuticas, dispersión geográfica de los ensayos, unicéntricos – multicéntricos, etc.

Asimismo, se recogen aquellos casos en los que se observa un comportamiento especialmente eficiente de estos indicadores.

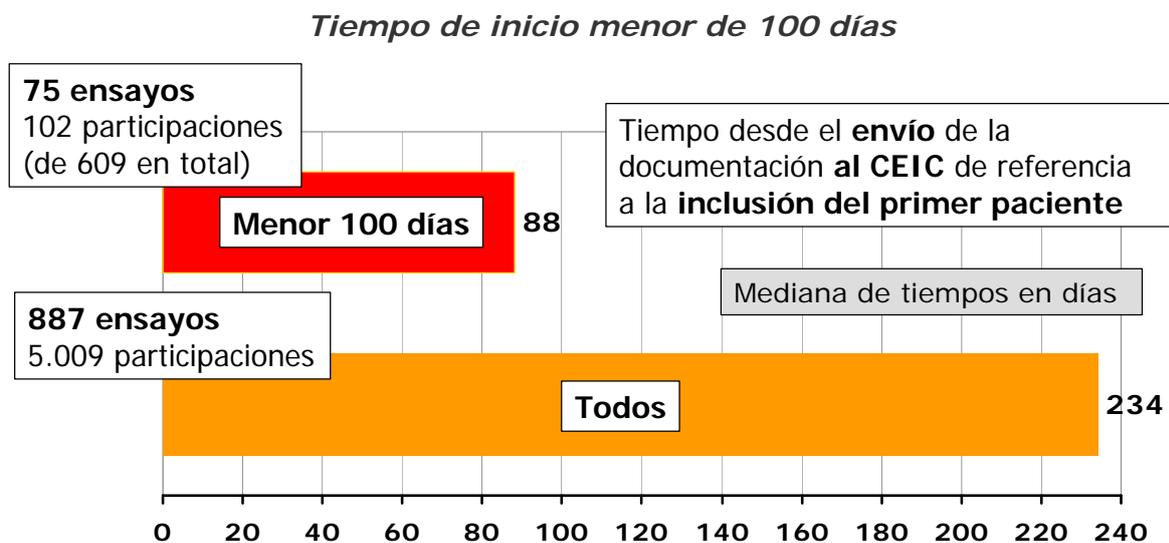
Para el análisis se parte del modelo de etapas ya definido y que se presenta en la figura siguiente.



En primer lugar se observa que en la VII publicación de BDMetrics hay **75 ensayos clínicos** en los que algún centro logra comenzar el ensayo en **menos de 100 días**.

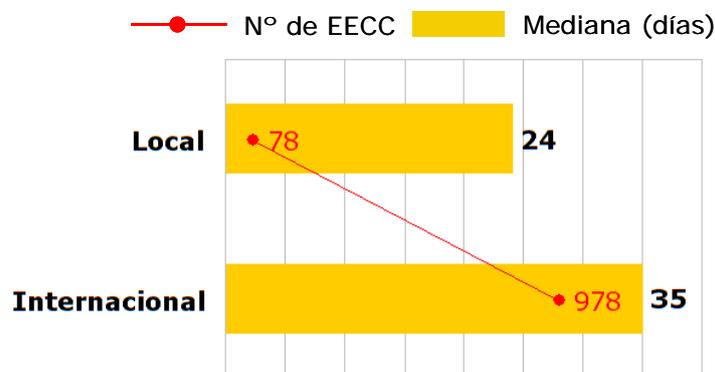
La **tipología** de estos ensayos **no es muy distinta** de la del conjunto de los 1.062 ensayos incluidos en BDMetrics.

En la figura siguiente se presenta las **medianas** del tiempo desde el envío de la documentación al CEIC de referencia a la inclusión del primer paciente, tanto para el conjunto de participaciones en Centros (PCEC) que tardan menos de 100 días como para todo el conjunto de PCEC con datos válidos.



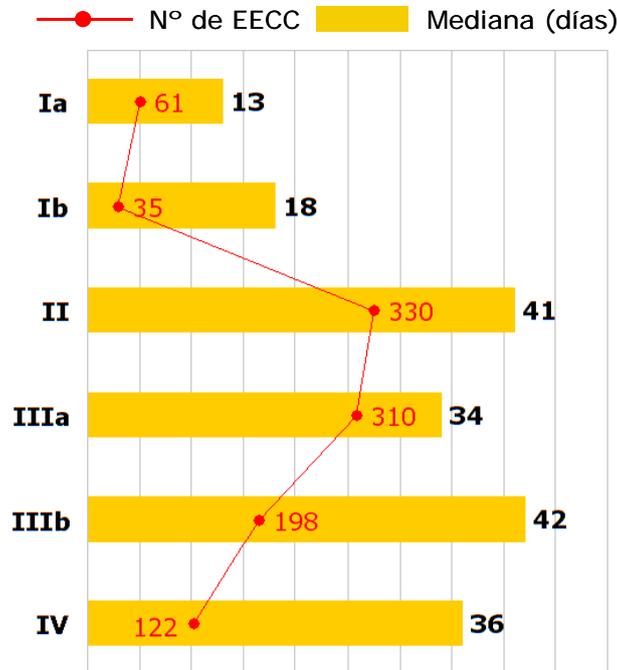
Respecto a la etapa de **Documentación**, se observa que en los ensayos **locales** se tarda **11 días menos** (un 30%) en preparar la documentación que en los **internacionales**.

Documentación: influencia de la dimensión geográfica del ensayo clínico



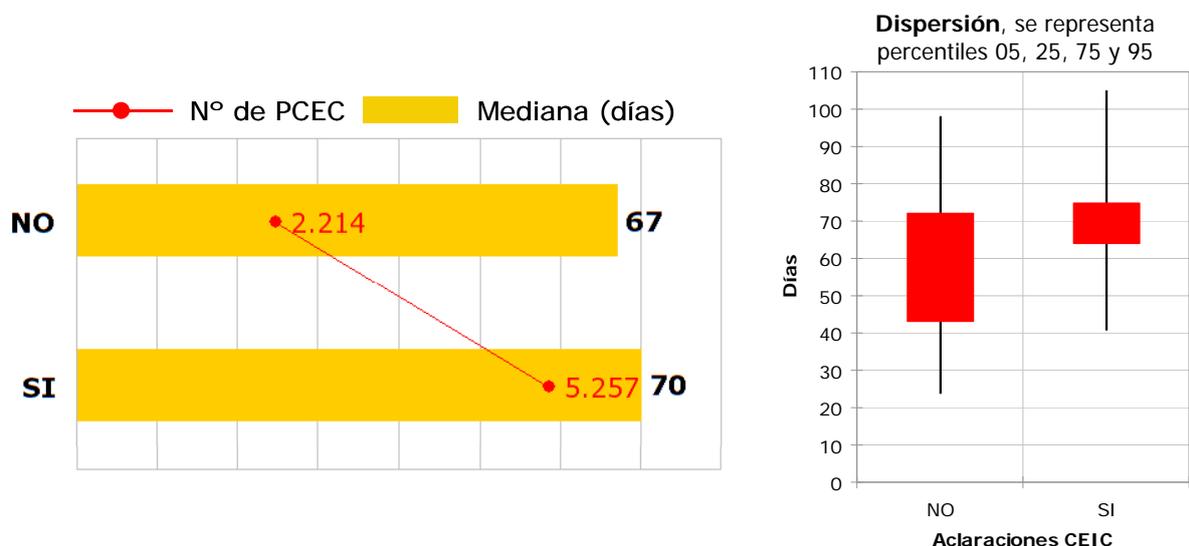
Asimismo, como puede observarse en la gráfica siguiente, se tarda **menos** en preparar la **documentación** en EECC en fases **Ia** y **Ib**.

Documentación: influencia de la fase de la investigación



En la etapa de **Dictamen**, en los PCEC **sin solicitud** de aclaraciones el dictamen se emite **3 días antes** que en los que se solicitan PCEC que lo solicitan.

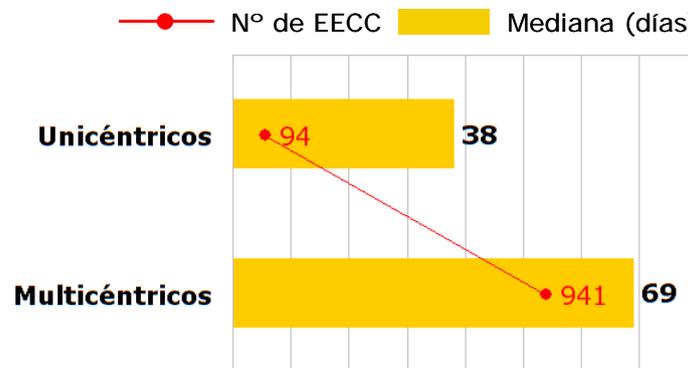
Dictamen: influencia de la solicitud de aclaraciones por el CEIC



A pesar de la escasa diferencia entre la emisión del Dictamen entre los PCEC en los que se solicitan aclaraciones y los que no se solicitan; en los PCEC sin solicitud de aclaraciones la dispersión de tiempos de emisión del Dictamen es mucho mayor hacia **menores tiempos** que en los que se solicitan.

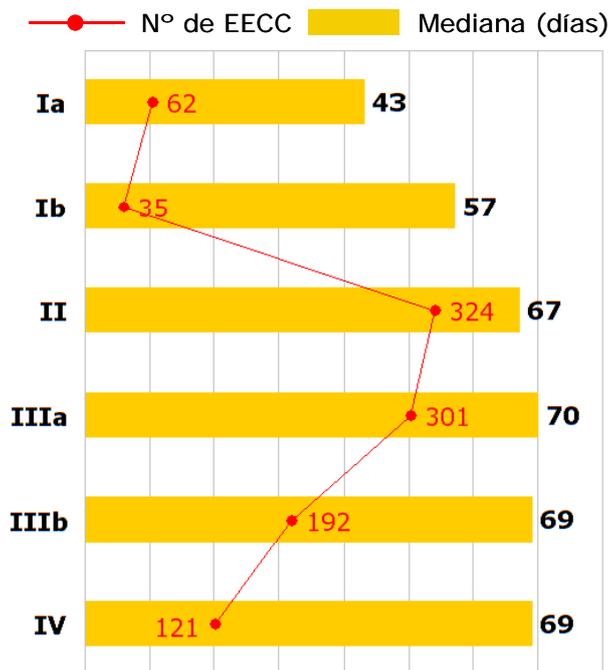
Asimismo, se observa que el tiempo que se tarda en emitir el **Dictamen** tiene una influencia acusada en el **número de centros que participan en el ensayo**: en los EC unicéntricos se tarda **31 días menos** en emitir el dictamen.

Dictamen: influencia del número de centros que participan en el ensayo



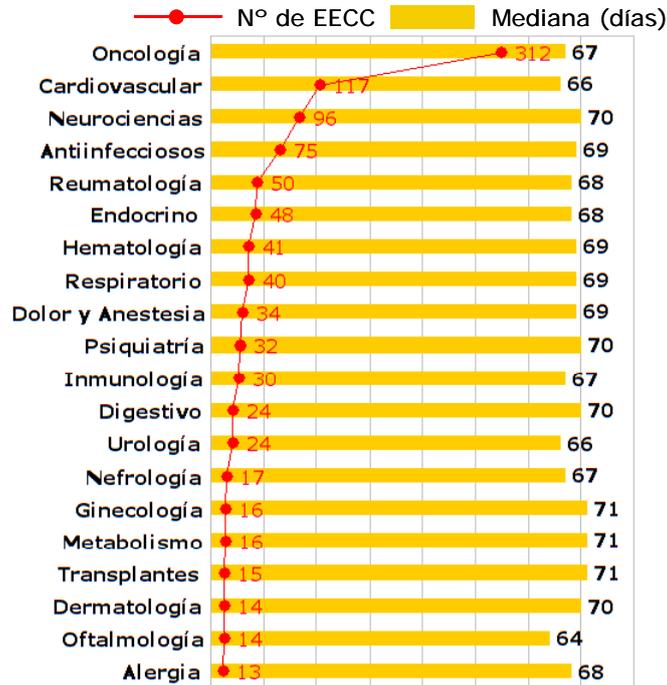
Respecto a la fase de la investigación, en los EC en **fases Ia y Ib** el CEIC tarda **menos** en emitir el dictamen.

Dictamen: influencia de la fase de la investigación



Sin embargo, el **área terapéutica** del EC **apenas influye** en el tiempo de emisión del dictamen. Como se observa en la gráfica siguiente, donde se muestra las medianas del tiempo de emisión del dictamen para los EECC de cada área terapéutica.

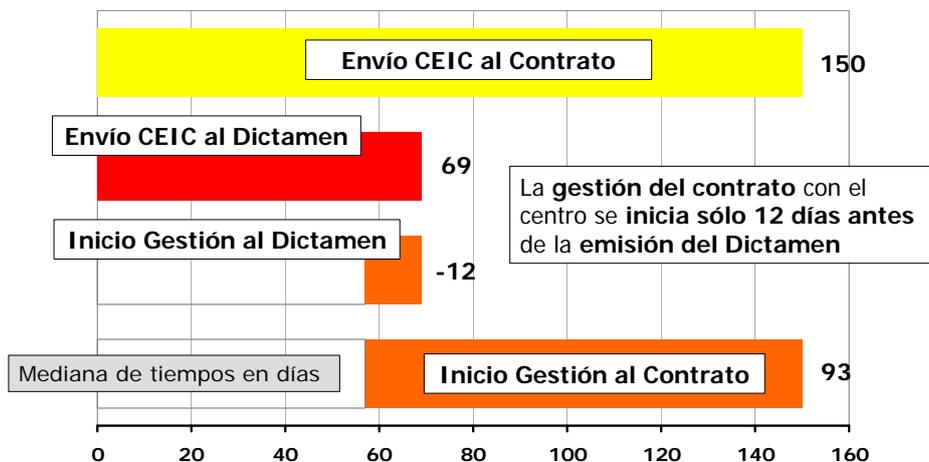
Dictamen: influencia del área terapéutica del EC



En la etapa de **Contrato** la gestión del contrato con el centro **se inicia sólo 12 días antes** de la emisión del **Dictamen**. La **gestión en paralelo** en lugar de secuencial de los contratos y de la conformidad del Centro, podría **reducir este tiempo**.

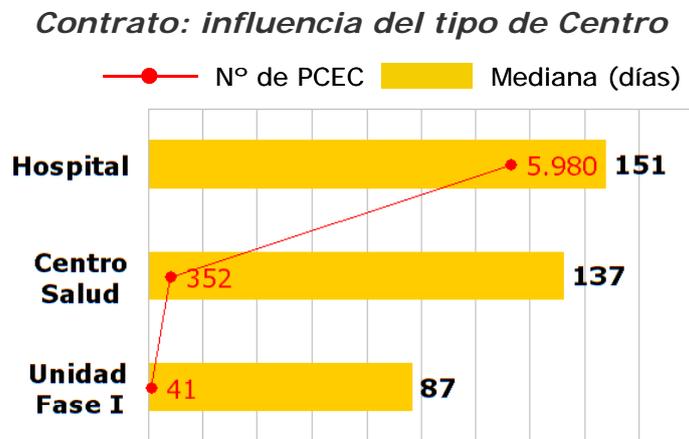
En la figura siguiente se presenta las **medianas** de los tiempos implicados para todo el conjunto de PCEC con datos válidos.

Gestión secuencial del Contrato



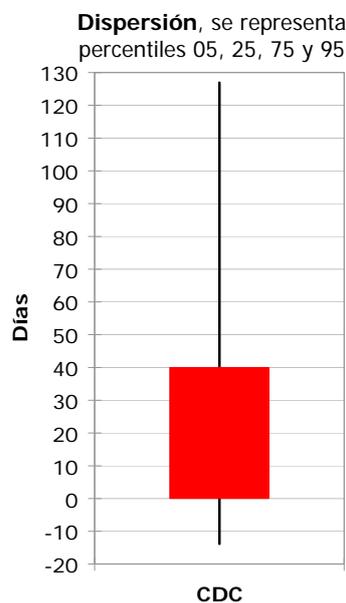
Respecto a la influencia del **tipo de Centro** en la formalización del **Contrato**, se observa que en las **Unidades de Fase I** este tiempo es **bastante menor**.

En la gráfica siguiente se presentan las **medianas**, medidas en días, del tiempo de formalización del **Contrato** para cada tipo de Centro.



Respecto a la recepción de la **Conformidad del Centro (CDC)**, esta se produce **5 días antes** de la recepción del Contrato. En un **29,7%** de las participaciones de centros en el EC, se recibe la CDC **a la vez** que el Contrato firmado. En un **12,5%** de las participaciones de centros en el EC, no se recibe la CDC **hasta después** que se ha firmado el Contrato.

Dispersión de la recepción de la CDC a la recepción del Contrato



La **Autorización de la AEMPS** se produce **28 días después** de la **emisión del Dictamen** (mediana de todos los tiempos). Sin embargo, como se observa en la tabla siguiente, existen amplias diferencias en este tiempo dependiendo de la fase y el área terapéutica de que se trate. Así, en particular, en los ensayos en **fase Ia en Oncología**, este tiempo es más del doble: **65 días**.

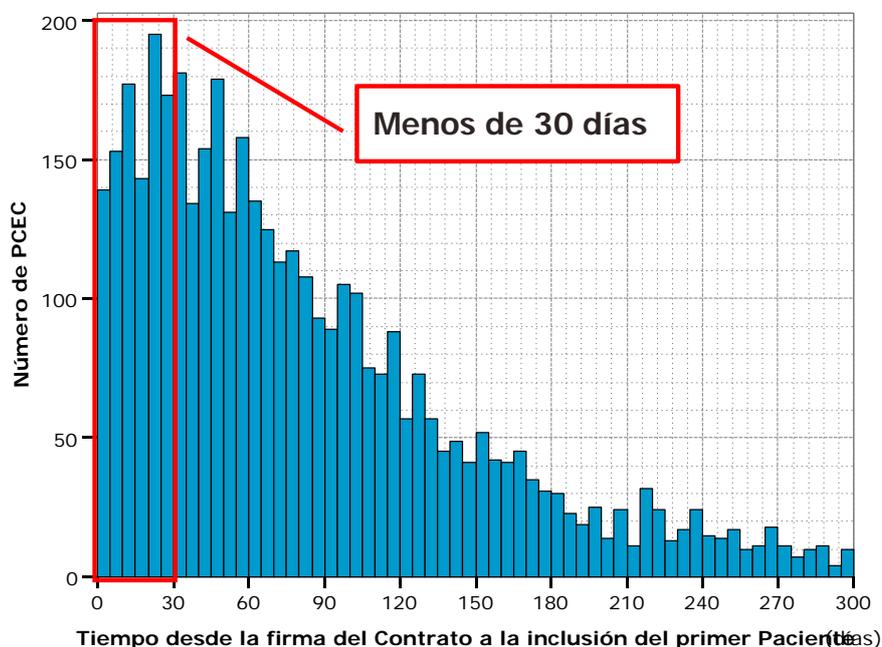
Tiempo desde el Dictamen a la obtención de la Autorización de la AEMPS

Área terapéutica	Todos los							Nº total de EECC
	EECC	Fase Ia	Fase Ib	Fase II	Fase IIIa	Fase IIIb	Fase IV	
Oncología	28	65	51	27	27	27	50	299
Cardiovascular	27	44	62	34	21	22	28	115
Neurociencias	28	27	78	54	28	28	19	90
Antiinfecciosos	26	48	21	28	24	20	37	71
Reumatología	27	32	5	37	28	16	19	50
Endocrino	28	17		36	22	28	34	48
Hematología	30	99	39	30	21	58	12	40
Respiratorio	19			26	18	19	17	38
Psiquiatría	34	51	24	69	30	28	36	31
Dolor y Anestesia	28	54		30	22	20	25	30
Inmunología	31	31	34	18	29	34	11	30
Digestivo	24	15		43	21	25	66	24
Urología	22	63	29	21	19	26	20	24

En la etapa de **Primer Paciente**, en la VII publicación de BDMetrics hay **415 ensayos clínicos** en los que algún centro logra reclutar el primer paciente en **menos de 30 días** desde la firma del contrato (953 PCEC de un total de 4.285 PCEC) frente a los **69 días** que se obtiene teniendo en consideración todos los PCEC con datos válidos de la muestra.

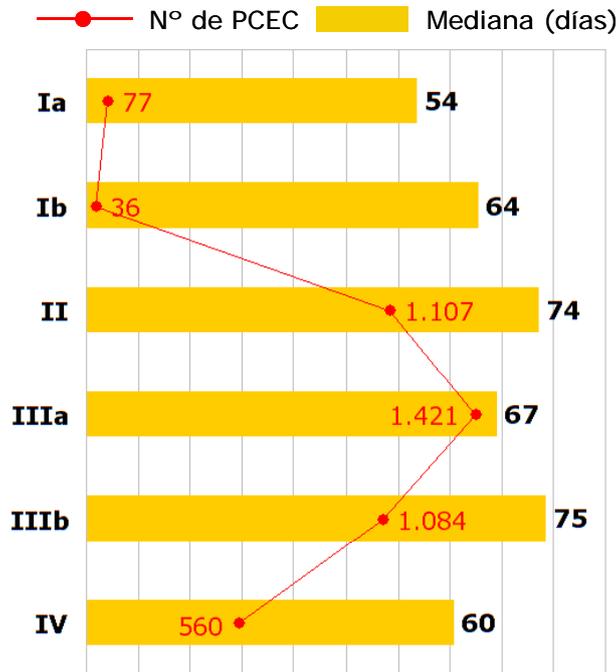
En la figura se muestra el histograma para este indicador, se señala el conjunto de PCEC que logran reclutar el primer paciente en menos de 30 días.

Etapa Inclusión del Primer Paciente: histograma



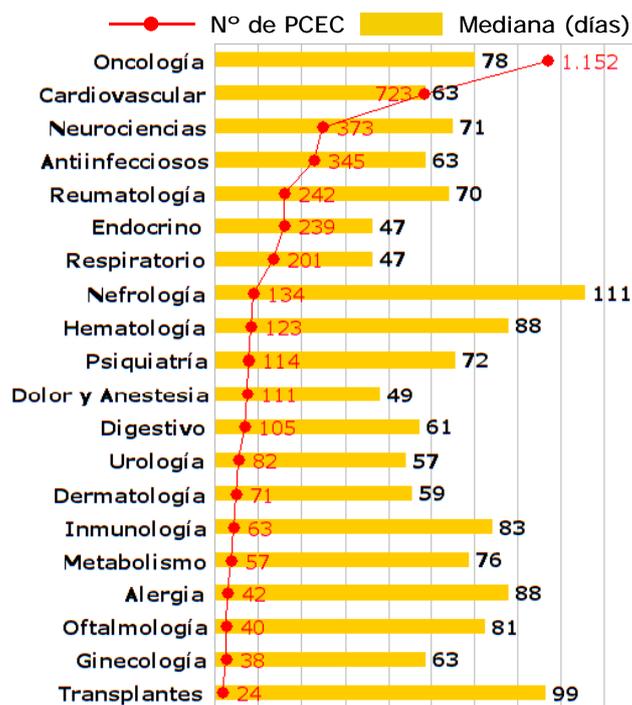
Respecto a la influencia de la fase de la investigación en el reclutamiento del primer paciente, se observa que en los EECC en **fases Ia y IV** se tarda **algo menos** en incluir al **primer paciente**.

Primer Paciente: influencia de la fase de la investigación



La gráfica siguiente muestra la influencia del **área terapéutica** en el tiempo necesario para reclutar el **primer paciente**. Se presentan las **medianas** para los tiempos y el número de participaciones de Centro (PCEC) dentro de cada área terapéutica.

Primer Paciente: influencia del área terapéutica del EC



4 *Benchmarking* internacional de tiempos

En esta sección se presentan los resultados de la **comparación** entre los indicadores de España con los indicadores de un conjunto de países europeos para los mismos ensayos clínicos.

Los resultados se obtienen a partir de los datos contenidos en BDMetrics dentro del Módulo de *Benchmarking* internacional introducidos por los laboratorios a fecha 20/02/2010.

Sólo se consideran Ensayos Clínicos de fase II, IIIa y IIIb, con reclutamiento finalizado y que el estudio se hubiera realizado en 3 ó más países europeos.

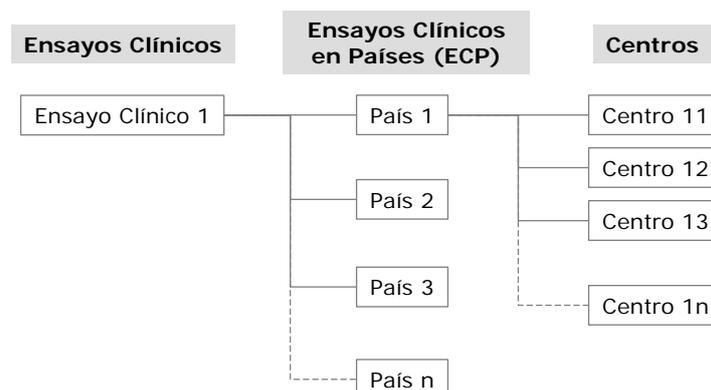
4.1 Muestra y distribución de la muestra

Un resumen del contenido del Módulo de *Benchmarking* internacional correspondiente a la VII publicación de BDMetrics se presenta en la tabla siguiente.

Contenido del Módulo de Benchmarking internacional

Ficha Benchmarking Internacional	7 ^a Publicación
Número de Ensayos Clínicos	144
Número de Ensayos Clínicos en países	1.103
Número de países participantes	34
Número total de hospitales o centros	7.050
Número total de pacientes reclutados	57.272
Desde fecha de recepción de protocolo final	30-mar-00
Hasta fecha de recepción de protocolo final	27-jul-09

La muestra contiene datos sobre 144 ensayos clínicos que se implementan en 1.103 ensayos en países (ECP) según la estructura que se muestra a continuación.



Es de señalar, a pesar del estimable tamaño de la muestra, que de los 311 Ensayos Clínicos contenidos en la VII publicación de BDMetrics que son potenciales candidatos para este análisis, en este módulo sólo se han incluido datos de 144 ensayos.

Respecto a la **complección** de los datos, en la tabla siguiente se muestra el porcentaje de datos existentes sobre el máximo total para los distintos campos del Módulo de *Benchmarking* internacional.

Complección de los datos de la muestra

Resumen de casos de Benchmarking Internacional	Nº Válidos	Porcentaje
Nº Total de datos	1.103	100
KPI1 Final Study Protocol Available	915	83
KPI2 IRB/EC Approval	817	74
KPI3 First Initiation Visit	608	55
KPI4 FPI (First Patient In)	1.013	92
KPI5 Centros participantes	1.091	99
KPI6 Pacientes reclutados	1.081	98

Es de destacar la elevada compleción de la muestra obtenida en la mayoría de los indicadores, salvo en el dato KPI3 First Initiation Visit.

La **distribución** de los ensayos en países (ECP) contenidos en el módulo por **fases y áreas terapéuticas**, se muestra en las tablas siguientes.

Distribución de los ECP por fases de la investigación

Fase	Nº ECP	Porcentaje
Fase II	354	41,9%
Fase IIIa	462	32,1%
Fase IIIb	287	26,0%

Distribución de los ECP por áreas terapéuticas

Área Terapéutica	Nº ECP	Porcentaje
Oncología	216	19,6%
Cardiovascular	167	15,1%
Neurociencias	108	9,8%
Oftalmología	64	5,8%
Ginecología	62	5,6%
Respiratorio	62	5,6%
Urología	50	4,5%
Reumatología	49	4,4%
Inmunología	47	4,3%
Psiquiatría	46	4,2%
Dermatología	43	3,9%
Dolor y Anestesia	39	3,5%
Antiinfecciosos	36	3,3%
Transplantes	30	2,7%
Endocrino	26	2,4%
Alergia	21	1,9%
Hematología	13	1,2%
Digestivo	13	1,2%
Nefrología	6	0,5%
Odontología	5	0,5%

La **distribución** del número de ensayos por países (ECP) **entre los países** contenidos en la muestra se presenta en la tabla siguiente.

Distribución del número de ECP entre los países de la muestra

País	Nº ECP	Porcentaje	País	Nº ECP	Porcentaje
España	143	13,0%	Grecia	20	1,8%
Alemania	99	9,0%	Portugal	18	1,6%
Francia	93	8,4%	Eslovaquia	18	1,6%
Italia	85	7,7%	Rumanía	17	1,5%
Bélgica	64	5,8%	Turquía	15	1,4%
Reino Unido	60	5,4%	Irlanda	11	1,0%
Polonia	58	5,3%	Lituania	9	0,8%
Países Bajos	54	4,9%	Estonia	8	0,7%
Austria	48	4,4%	Bulgaria	8	0,7%
Suecia	44	4,0%	Croacia	5	0,5%
República Checa	38	3,4%	Letonia	4	0,4%
Hungría	36	3,3%	Ucrania	4	0,4%
Dinamarca	32	2,9%	Eslovenia	4	0,4%
Finlandia	29	2,6%	Andorra	2	0,2%
Rusia	27	2,4%	Serbia	2	0,2%
Suiza	26	2,4%	Islandia	1	0,1%
Noruega	20	1,8%	Chipre	1	0,1%

Se ha señalado una pequeña incongruencia que aparece, ya que España debería estar presente en todos los ensayos clínicos de la muestra, 144 ensayos.

La **distribución** del número de **centros** participantes y de **pacientes** reclutados **por países**, se muestra en las tablas siguientes.

Centros participantes y pacientes reclutados por países (1)

País	Centros participantes	Pacientes Reclutados	Promedio pacientes / centro
Alemania	1152	8.886	7,7
España	1089	6.334	5,8
Francia	817	6.047	7,4
Italia	682	5.381	7,9
Reino Unido	403	2.785	6,9
Polonia	333	3.877	11,6
Bélgica	309	2.064	6,7
Países Bajos	234	2.189	9,4
Rusia	209	1.775	8,5
Suecia	200	2.089	10,4
República Checa	198	2.911	14,7
Hungría	197	1.808	9,2
Austria	174	1.776	10,2
Dinamarca	119	1.479	12,4
Finlandia	114	1.304	11,4
Rumanía	113	929	8,2
Grecia	93	590	6,3

Centros participantes y pacientes reclutados por países (2)

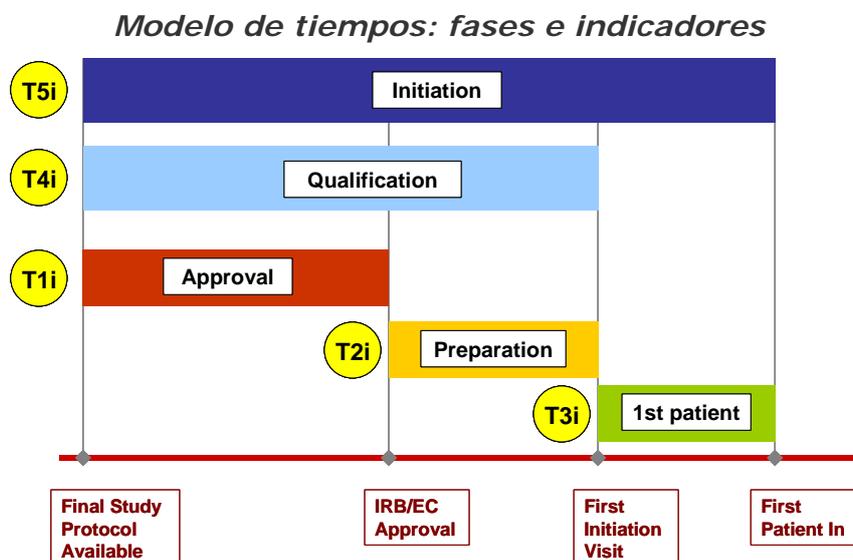
País	Centros participantes	Pacientes Reclutados	Promedio pacientes / centro
Turquía	85	668	7,9
Eslovaquia	80	580	7,2
Noruega	79	1.039	13,2
Suiza	74	388	5,2
Portugal	73	295	4
Bulgaria	48	282	5,9
Lituania	37	539	14,6
Ucrania	37	292	7,9
Irlanda	26	124	4,8
Estonia	24	202	8,4
Croacia	15	213	14,2
Letonia	15	191	12,7
Eslovenia	7	52	7,4
Serbia	6	55	9,2
Islandia	5	96	19,2
Andorra	2	29	14,5
Chipre	1	3	3

4.2 Comparación de tiempos: España – resto de países

En esta sección se comparará la **mediana** de los tiempos empleados en la ejecución de cada una de las fases indicadas en el modelo de tiempos que se presenta, para **España** y **para cada uno de los países** de la muestra.

La comparación se hace para los **mismos Ensayos Clínicos** en los que participan España y el país correspondiente.

Se descartan aquellos casos en los que la muestra disponible (número de EECC a comparar) sea menor que 5.

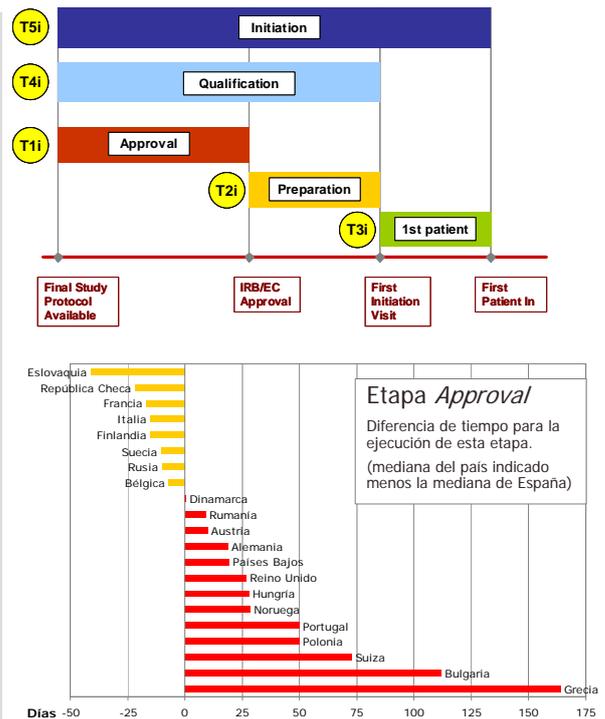


A continuación se presentan los resultados de estas **comparaciones bilaterales** para cada una de las fases indicadas.

Estos se muestran en forma de tabla con la mediana de los tiempos, medida en días, para España y para el país correspondiente, junto con la diferencia de tiempos y el número de ensayos clínicos considerados en el cálculo. También, se presenta un gráfico con las diferencias de las medianas.

Etapa Approval

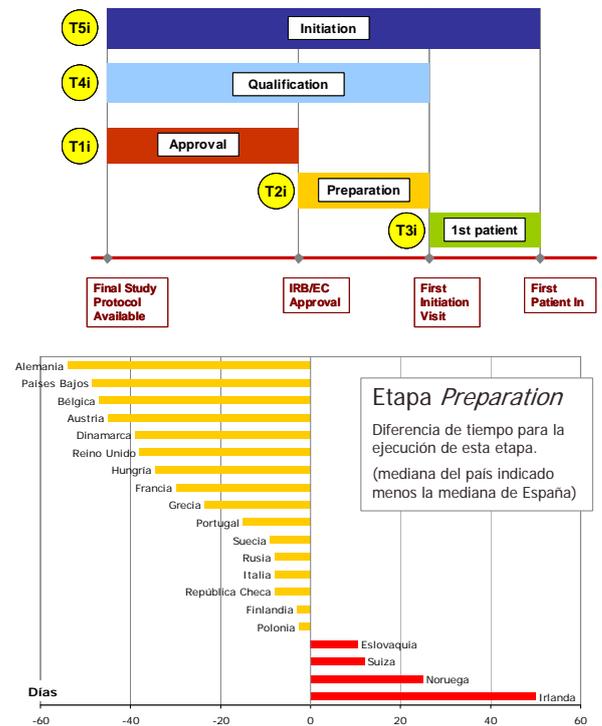
País	Mediana País	Mediana España (mismos EC)	Diferencia tiempos (País-España)	Nº de EC
Eslovaquia	88	129	-41	7
República Checa	86	108	-22	23
Francia	92	109	-17	54
Finlandia	83	98	-15	15
Italia	93	108	-15	53
Suecia	94	104	-11	26
Rusia	98	108	-10	13
Bélgica	102	109	-7	38
Dinamarca	100	99	1	20
Rumanía	135	126	9	7
Austria	110	100	10	33
Alemania	127	108	19	59
Países Bajos	127	108	20	32
Reino Unido	152	125	27	39
Hungría	147	119	28	27
Noruega	129	100	29	14
Polonia	157	107	50	37
Portugal	170	120	50	10
Suiza	193	120	73	12
Bulgaria	202	90	112	5
Grecia	287	123	164	10



Como se observa, de los 21 países considerados, en **ocho** se **tarda menos** en esta etapa que en España.

Etapa Preparation

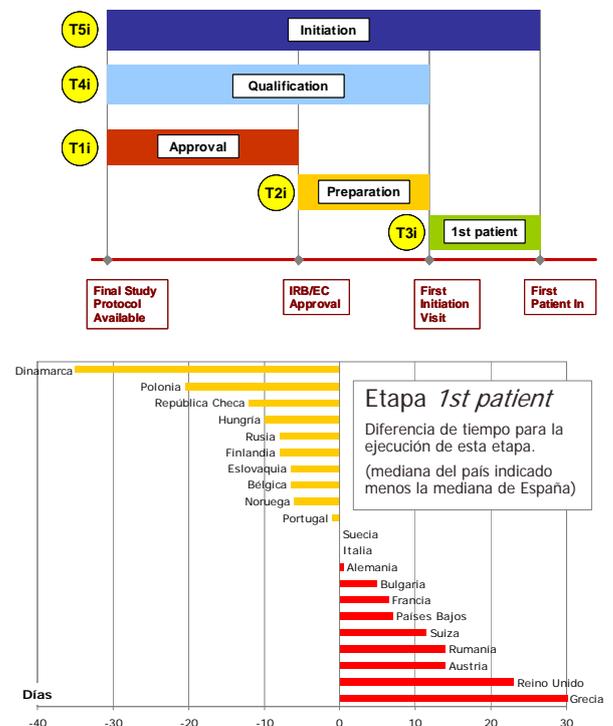
País	Mediana País	Mediana España (mismos EC)	Diferencia tiempos (País-España)	Nº de EC
Alemania	23	77	-54	43
Países Bajos	21	70	-49	26
Bélgica	29	76	-47	29
Austria	33	78	-45	24
Dinamarca	39	78	-39	17
Reino Unido	40	78	-38	29
Hungría	54	89	-35	22
Francia	48	78	-30	41
Grecia	31	55	-24	10
Portugal	63	78	-15	9
Suecia	48	57	-9	19
República Checa	71	79	-8	21
Italia	68	76	-8	37
Rusia	91	99	-8	9
Finlandia	53	56	-3	12
Polonia	81	83	-3	30
Eslovaquia	85	75	11	6
Suiza	69	57	12	9
Noruega	81	56	25	12
Irlanda	117	67	50	5



De los 20 países considerados, **sólo en cuatro se tarda más** en esta etapa que en España.

Etapa 1st patient

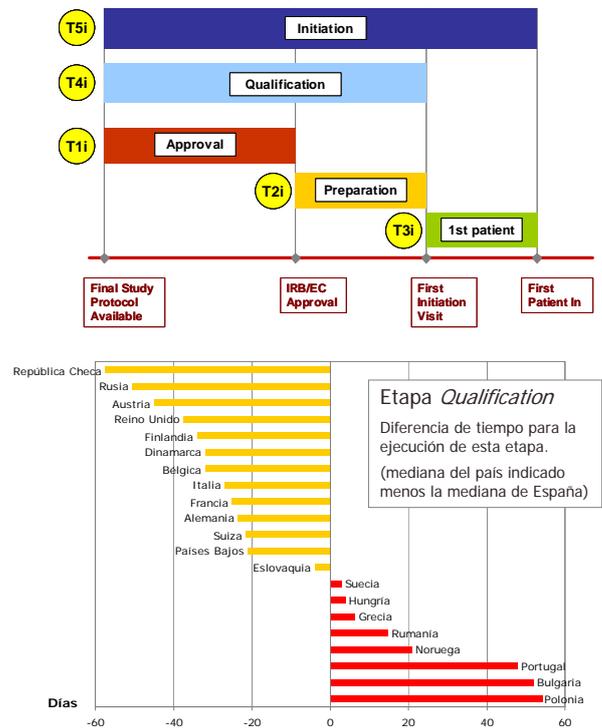
País	Mediana País	Mediana España (mismos EC)	Diferencia tiempos (País-España)	Nº de EC
Dinamarca	15	50	-35	17
Polonia	22	42	-21	30
República Checa	19	31	-12	22
Hungría	29	39	-10	22
Finlandia	28	36	-8	13
Rusia	20	28	-8	9
Bélgica	21	28	-7	28
Eslovaquia	22	28	-7	8
Noruega	36	42	-6	10
Portugal	49	50	-1	11
Italia	40	40	0	36
Suecia	23	23	0	20
Alemania	29	29	1	42
Bulgaria	33	28	5	5
Francia	40	34	7	40
Países Bajos	34	27	7	25
Suiza	40	28	12	10
Austria	42	28	14	24
Rumanía	34	20	14	5
Reino Unido	51	28	23	29
Grecia	107	37	70	11



De los 21 países considerados, en **diez se tarda menos** en esta etapa que en España.

Etapa Qualification

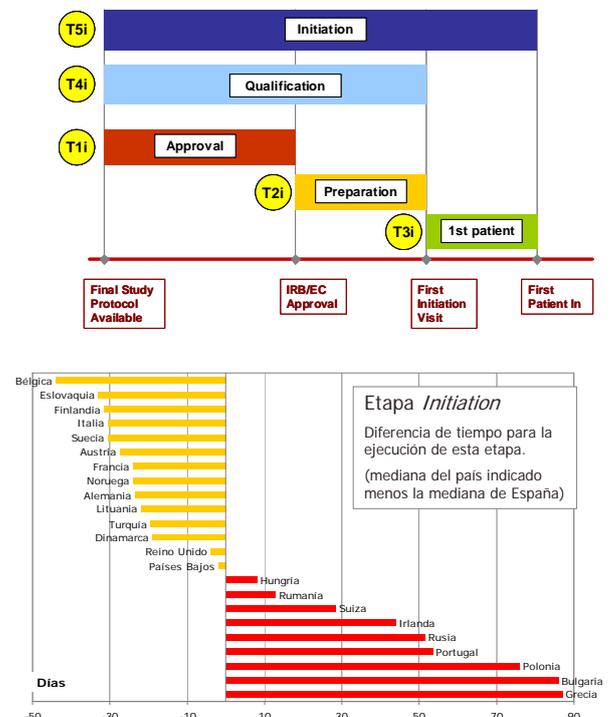
País	Mediana País	Mediana España (mismos EC)	Diferencia tiempos (País-España)	Nº de EC
República Checa	148	206	-58	18
Rusia	147	198	-51	8
Austria	144	189	-45	21
Reino Unido	150	188	-38	24
Finlandia	178	212	-34	10
Bélgica	138	170	-32	23
Dinamarca	138	170	-32	13
Italia	158	185	-27	31
Francia	145	170	-25	35
Alemania	164	187	-24	36
Suiza	168	190	-22	6
Países Bajos	160	181	-21	23
Eslovaquia	192	196	-4	7
Suecia	166	163	3	16
Hungría	200	196	4	21
Grecia	192	185	7	6
Rumanía	188	173	15	5
Noruega	189	168	21	9
Portugal	244	196	48	9
Bulgaria	233	181	52	5
Polonia	243	188	55	26



De los 20 países considerados, en **trece** se **tarda menos** en esta etapa que en España.

Etapa Initiation

País	Mediana País	Mediana España (mismos EC)	Diferencia tiempos (País-España)	Nº de EC
República Checa	172	220	-48	28
Bélgica	169	213	-44	47
Eslovaquia	180	213	-33	15
Finlandia	182	213	-32	20
Italia	195	226	-31	70
Suecia	158	189	-31	36
Austria	188	215	-28	40
Francia	187	211	-24	70
Noruega	185	209	-24	15
Alemania	194	218	-24	80
Lituania	159	181	-22	5
Turquía	182	201	-20	14
Dinamarca	203	222	-19	27
Reino Unido	227	231	-4	47
Países Bajos	211	213	-2	41
Hungría	234	226	8	32
Rumanía	269	256	13	11
Suiza	262	234	29	18
Irlanda	271	227	44	5
Rusia	279	227	52	20
Portugal	302	249	54	14
Polonia	300	224	76	43
Bulgaria	304	218	86	6
Grecia	314	227	87	15



De los 24 países considerados, en **quince** se **tarda menos** en esta etapa que en España.

En la figura siguiente se muestra el puesto que ocupa España dentro de cada etapa como consecuencia de las comparaciones bilaterales.

El número 1 es el país que menos tarda en esa etapa. Se indica el número de países con los que se compara España en cada etapa.

Benchmarking internacional: ranking de España - resto países

Approval	Preparation	1st patient	Qualification	Initiation
1	1	1	1	1
2	2	2	2	2
3	3	3	3	3
4	4	4	4	4
5	5	5	5	5
6	6	6	6	6
7	7	7	7	7
8	8	8	8	8
9	9	9	9	9
10	10	10	10	10
11	11	11	11	11
12	12	12	12	12
13	13	13	13	13
14	14	14	14	14
15	15	15	15	15
16	16	16	16	16
17	17	17	17	17
18	18	18	18	18
19	19	19	19	19
20	20	20	20	20
21	21	21	21	21
22	22	22	22	22
				23
				24
				25

España
Resto de países

5 Indicadores de reclutamiento

En esta sección se presentan una serie de **indicadores** asociados al **desempeño** en la ejecución de los ensayos clínicos, más en particular, asociados al reclutamiento de pacientes.

Tres son los indicadores que se proponen.

- ▶ **Tasa de reclutamiento**, medida como el porcentaje del número real de pacientes incluidos sobre el de pacientes previstos a incluir en el ensayo.

$$\% \frac{\text{Pacientes randomizados}}{\text{Pacientes previstos}}$$

- ▶ **Ensayos sin reclutamiento**, medido como el porcentaje del número de ensayos en centros que no reclutan a ningún paciente sobre el número total de ensayos en centros.
- ▶ **Velocidad de reclutamiento**, medida como el número de pacientes que se reclutan por mes. Se indica la mediana de los datos.

$$\frac{\text{Nº Pacientes randomizados}}{\text{Fecha último paciente} - \text{Fecha primer paciente}}$$

La Tasa de reclutamiento se mide a partir de todas las PCEC de **ensayos finalizados** con número de pacientes previstos y número de pacientes incluidos.

La Velocidad de reclutamiento se mide a partir de todas las PCEC que tienen fecha de primer y último paciente (ambas distintas) y número de pacientes randomizados mayor que 0.

Para facilitar la interpretación de los datos sobre la velocidad de reclutamiento se representa pacientes reclutados **por mes** (30 días)

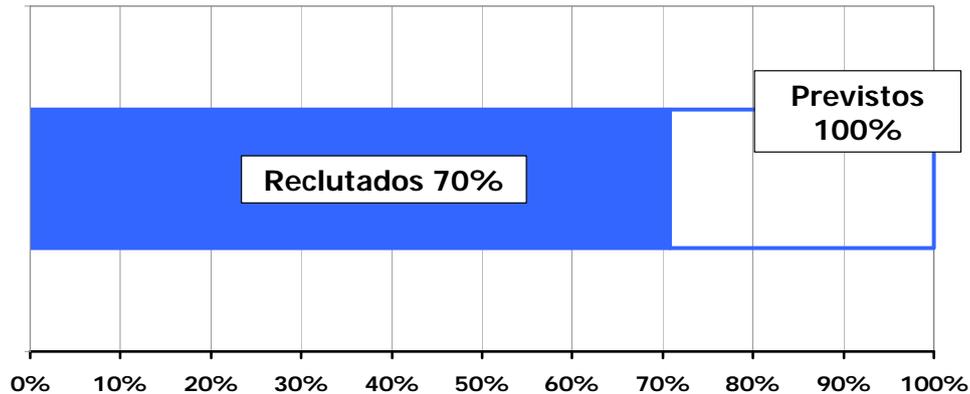
Para todos estos indicadores se presentan los **datos**: medianas, la **dispersión**: percentiles e histograma, su **evolución en el tiempo**: tanto de los datos como de la dispersión.

5.1 Tasa de reclutamiento

La **tasa de reclutamiento** medida en los **ensayos clínicos finalizados** contenidos en la VII publicación de BDMetrics es del **70%**.

Este resultado es la **tasa sobre totales**: suma pacientes incluidos / suma pacientes previstos, en ensayos finalizados, 395 ensayos con datos válidos correspondientes a 2.596 participaciones de centros en ensayos.

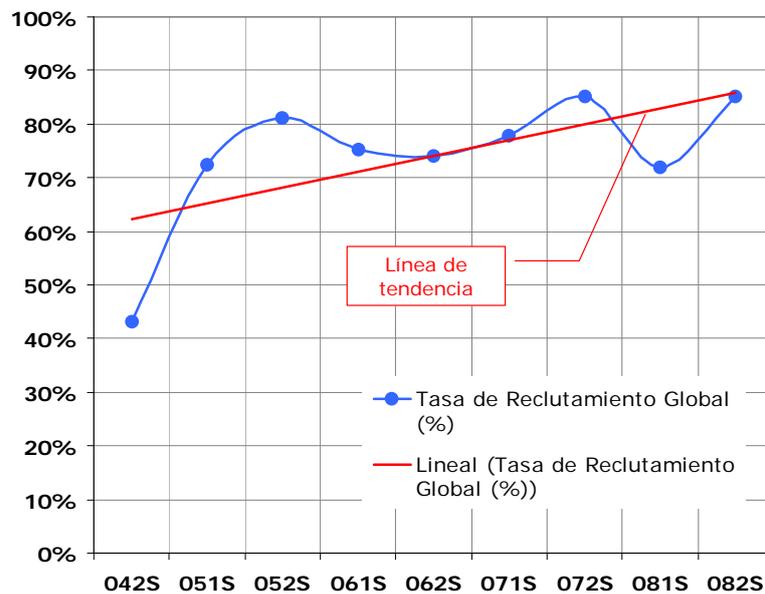
Tasa de reclutamiento



La **evolución con el tiempo** de la **tasa de reclutamiento** en ensayos clínicos finalizados se presenta en la figura siguiente.

En la figura se muestra la tasa de reclutamiento como la suma pacientes incluidos dividida por suma pacientes previstos en % por semestre para todos las PCEC con fecha de envío al CEIC de referencia dentro de cada semestre.

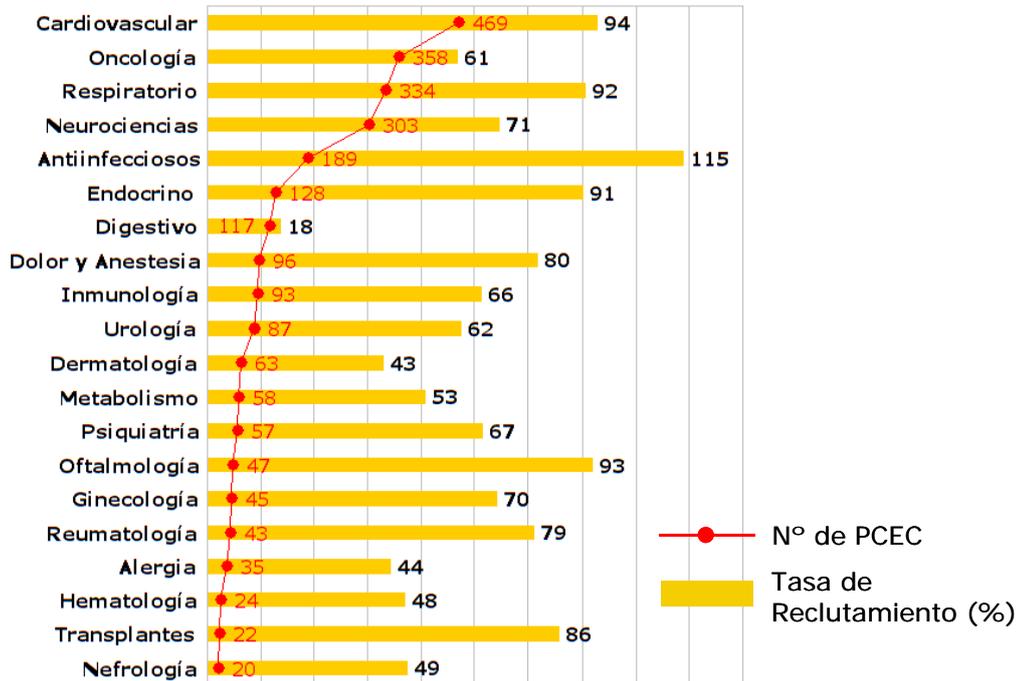
Evolución de la tasa de reclutamiento



La influencia del **área terapéutica** en la **tasa de reclutamiento** se presenta en el gráfico siguiente.

En este gráfico se muestra la tasa global de reclutamiento para todas las participaciones de centros (PCEC) de ensayos finalizados correspondientes a cada área terapéutica, así como el número de PCEC consideradas en cada área terapéutica.

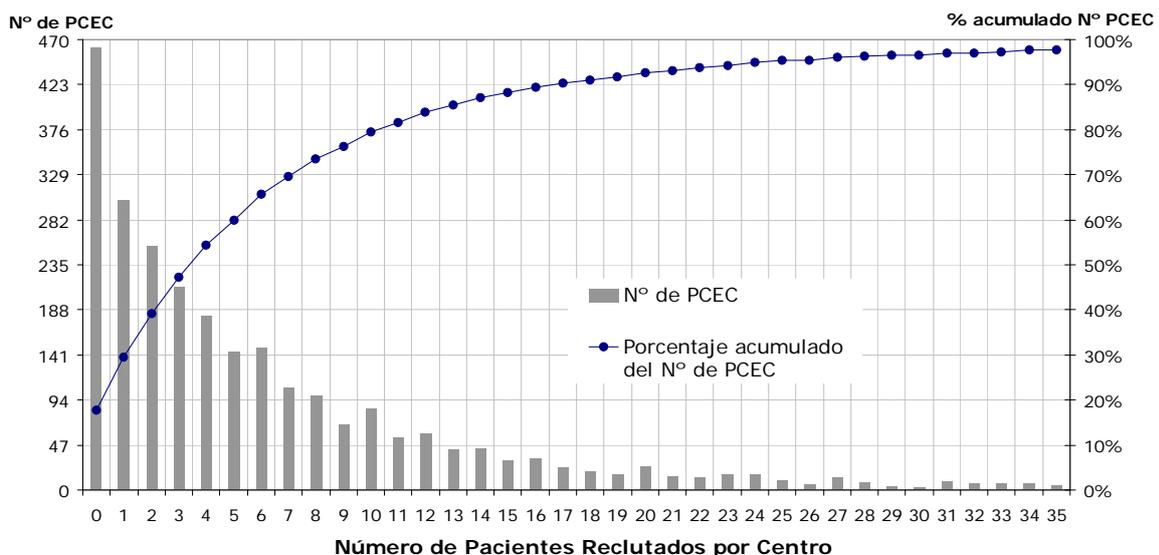
Tasa de reclutamiento: influencia del área terapéutica del ensayo



5.1.1 Número de pacientes reclutados por centro

El número de **pacientes reclutados por centro** es **5 o menor de 5** en **más del 60%** de las participaciones de centros en ensayos consideradas.

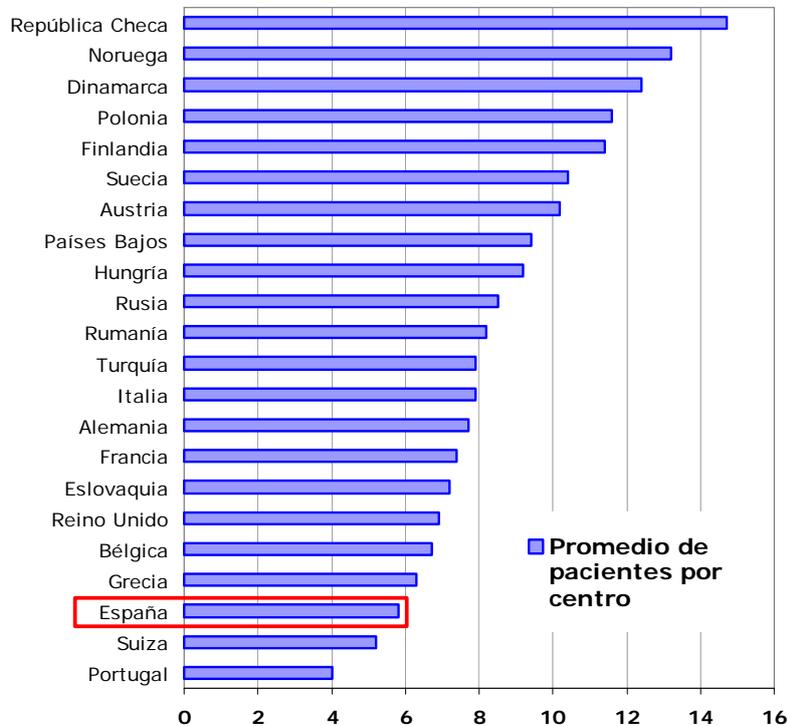
Pacientes reclutados por centro



Si comparamos estos datos a escala **internacional**, dentro de los 22 países contenidos en BDMetrics que participan con más de 50 centros en ensayos clínicos, **salvo dos países**, España es **la que menos pacientes recluta por centro**.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que la comparación no se hace sobre los mismos ensayos.

Pacientes reclutados por centro: comparación internacional

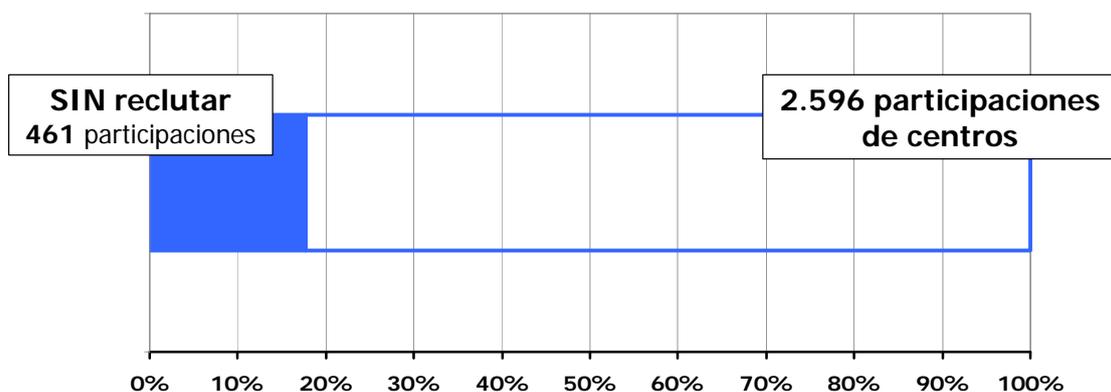


5.2 Ensayos sin reclutamiento

De los **395 ensayos finalizados**, en **169 ensayos** hay **algún centro que no ha reclutado ningún paciente**.

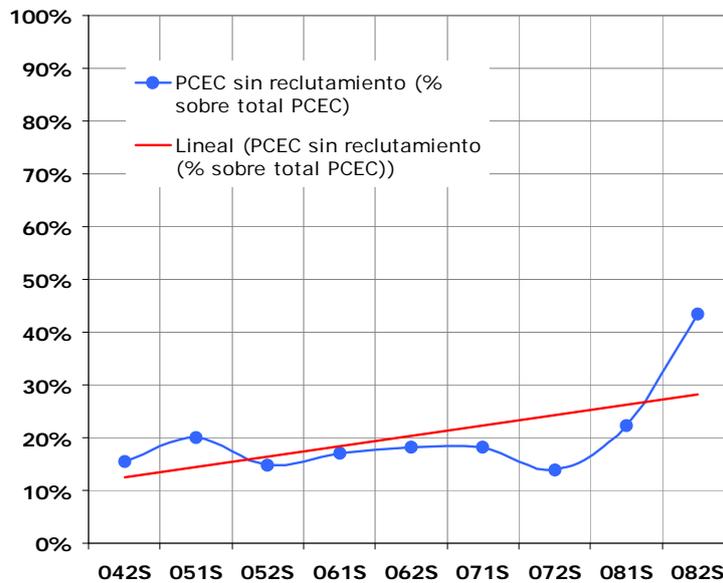
Más en concreto, de las **2.596 participaciones de centros** consideradas, en cerca del **18%** no se ha reclutado ningún paciente.

Participaciones de centros sin reclutamiento



En el gráfico siguiente se presenta la **evolución con el tiempo** del porcentaje de **PCEC sin reclutamiento** en ensayos clínicos **finalizados**. Se muestra el porcentaje sobre del total de PCEC por semestre del número de PCEC que quedan sin reclutamiento.

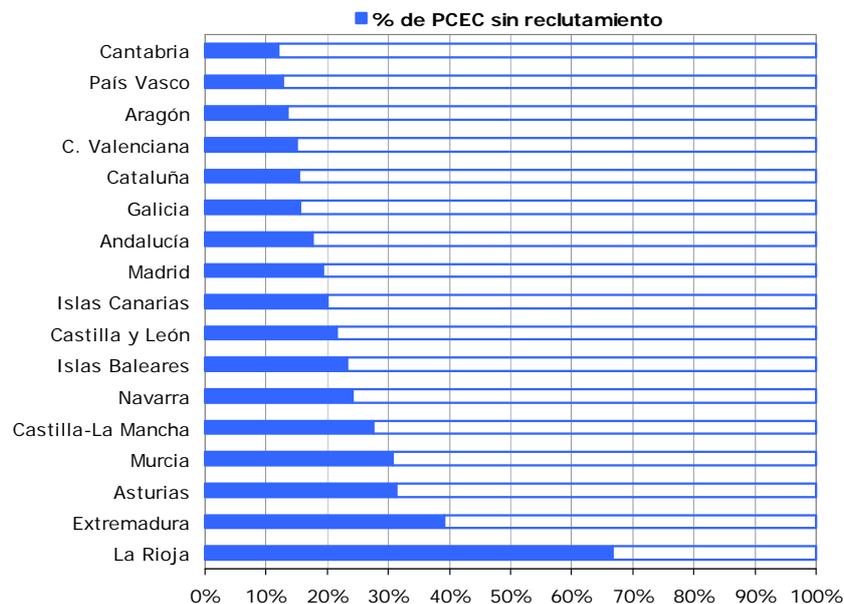
Evolución de las participaciones de centros sin reclutamiento



El aparente repunte que aparece en el último semestre considerado puede ser debido a la finalización temprana de aquellos ensayos que no han tenido éxito.

En la figura siguiente se muestra la **influencia de la CCAA** donde de localiza el Centro en el número de participaciones en ensayos (PCEC) que quedan **sin reclutamiento**.

Ensayos sin reclutamiento: influencia de la CCAA



Sin embargo, hay que tener en cuenta que la comparación no se hace sobre los mismos ensayos.

5.3 Velocidad de Reclutamiento

La **velocidad de reclutamiento**, medida en **pacientes reclutados por mes**, es menor de **1,5 pacientes por mes**.

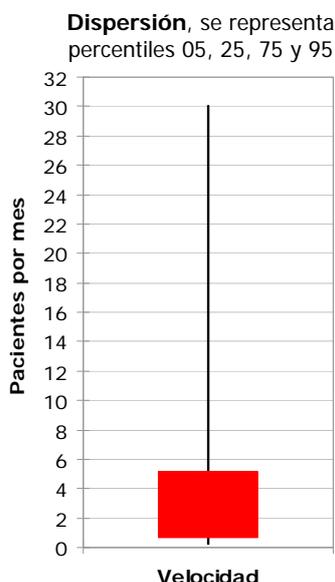
Velocidad de reclutamiento



Este resultado es la **mediana** de todos aquellos casos válidos: participaciones de centros que tienen fecha de primer y último paciente (ambas distintas) y número de pacientes randomizados mayor que 0. **Total de participaciones: 3.550**. Hay que indicar que en aquellos casos con la misma fecha se ha supuesto que el tiempo sea de 1 día.

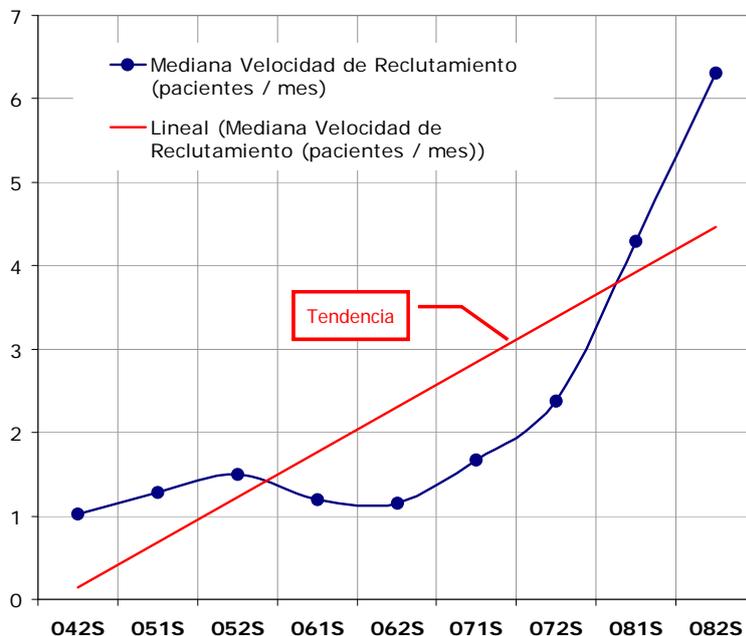
La **dispersión** de la velocidad de reclutamiento: percentiles 05, 25, 75 y 95; se presenta en la figura siguiente.

Velocidad de reclutamiento: dispersión



La **evolución con el tiempo** de la **velocidad de reclutamiento** se presenta en la figura siguiente.

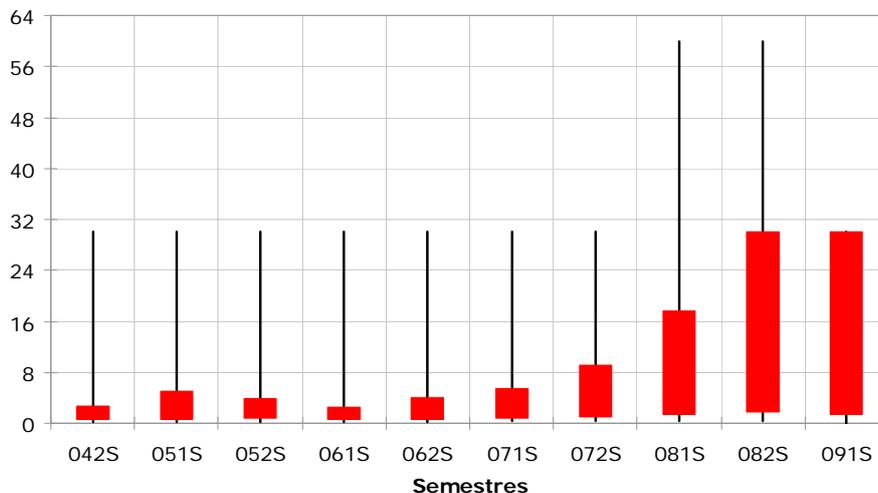
Evolución de la velocidad de reclutamiento



En la figura se muestra la **mediana** de la velocidad de reclutamiento por semestre para todos las PCEC con fecha de envío al CEIC de referencia dentro de cada semestre. Lógicamente, esta se encuentra sesgada hacia los semestres más recientes ya que estos recogen los casos más favorables.

En el gráfico siguiente se presenta la **evolución de la dispersión** con el tiempo, esta se mide mediante los percentiles 05, 25, 75 y 95.

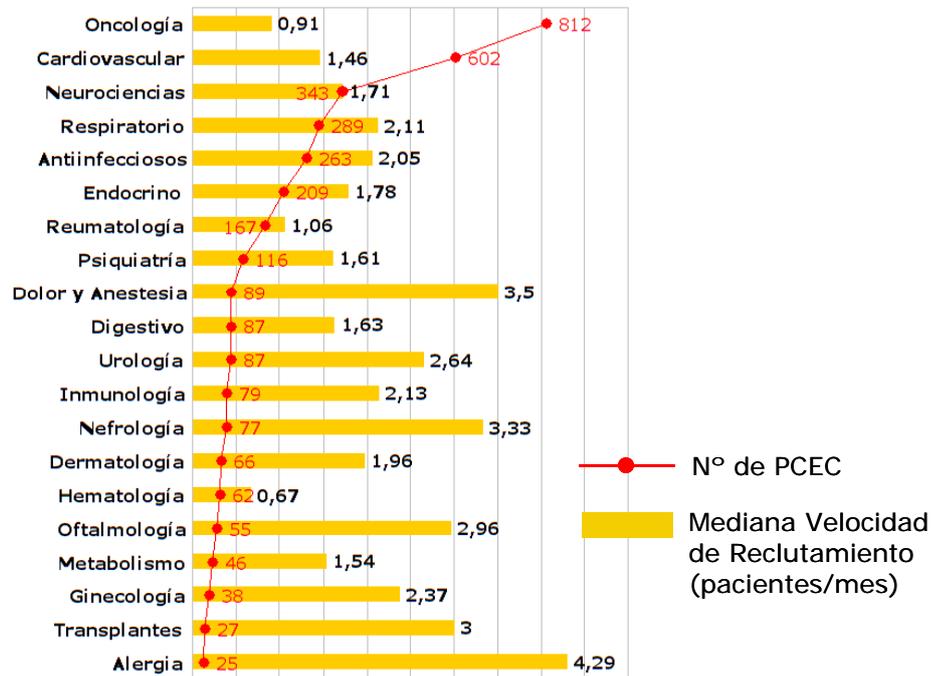
Velocidad de Reclutamiento: evolución dispersión



La influencia del **área terapéutica** en la **tasa de reclutamiento** se presenta en el gráfico siguiente.

En este gráfico se presenta la mediana de la velocidad de reclutamiento para todas las participaciones de centros (PCEC) correspondientes a cada área terapéutica, así como el número de PCEC consideradas en cada área terapéutica.

Velocidad de reclutamiento: influencia del área terapéutica del EC



Se aprecia que para los ensayos en Oncología, los más numerosos de la muestra, la velocidad de reclutamiento es menor de un paciente por mes: 0,91 pacientes/mes.

6 Conclusiones y propuestas

BEST Y LA INVESTIGACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

- ✓ La industria farmacéutica invirtió 1.010 millones de euros en I+D en 2008. El grueso del gasto se dedicó a ensayos clínicos y se invirtieron más de 162 millones en investigación básica.
- ✓ BEST permite objetivar y monitorizar la situación de los procesos de Investigación Clínica en España; identificar las diferentes prácticas y tomar medidas consecuentes que permitan mejorar su eficiencia y competitividad en el terreno.
- ✓ La base de datos BDMetrics de BEST contiene información sobre 1.062 ensayos clínicos (EC) que se implementan en 7.696 participaciones de Centros (PCEC).
- ✓ Esta información ha sido suministrada por los laboratorios adscritos al proyecto BEST que agrupan más del 80% de la investigación clínica privada que se realiza en España.
- ✓ La información de BDMetrics es actualizada semestralmente por los laboratorios. Desde su primera actualización en el primer semestre de 2006, BDMetrics ha ido incorporando datos sobre ensayos clínicos de una manera estable a una media de 100 nuevos ensayos por semestre equivalentes a unas 700 participaciones de Centros.
- ✓ Actualmente BDMetrics tiene recogida información sobre su participación en ensayos clínicos de 599 Centros y 137 Comités Éticos distintos, de los que de estos, 67 han actuado como Comité de Referencia.

TIPOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- ✓ La gran mayoría de los ensayos clínicos contenidos en BDMetrics, más del 90% de estos, se realizan en varios centros y son internacionales: se implementan en varios países a la vez.
- ✓ En cuanto a la fase de la investigación de los ensayos, es de destacar la elevada proporción de estos, más del 40% de los mismos, que pertenecen a fases tempranas de la investigación: fases I y II; con un significativo crecimiento en los últimos semestres de los ensayos en fases Ia y Ib.
- ✓ Una elevada proporción de estos ensayos son estudios en el área terapéutica de Oncología, el 30% de los mismos. Esta área junto con las de Cardiovascular, Neurociencias y Antiinfecciosos; agrupan cerca del 60% del total de los ensayos contenidos en BDMetrics. Recientemente se observa un crecimiento en los ensayos en Cardiovascular y una cierta disminución de los ensayos en Neurociencias.
- ✓ Con respecto a la distribución geográfica de estos ensayos, es de señalar el elevado peso de las CCAA de Cataluña y Madrid. Así, más del 80% de los Comités Éticos que actúan como Comité de Referencia, se encuentran localizados en estas CCAA; más del 50% en la de Cataluña.

- ✓ La distribución de las participaciones de centros en los ensayos se encuentra menos concentrada, aunque los centros de cuatro CCAA: Cataluña, Madrid, Comunidad Valenciana y Andalucía; agrupan cerca del 80% de todas las participaciones de centros contenidas en BDMetrics. Recientemente se observa una ligera disminución de las participaciones de centros de Cataluña y un crecimiento de las participaciones de centros de Galicia, Comunidad Valenciana y Madrid.
- ✓ Los datos de BDMetrics indican que los 1.062 ensayos tienen previsto incluir en los mismos a 62.551 pacientes, de los que 37.711 pacientes ya se encuentran incluidos. Paralelamente al caso de las participaciones de centros, cuatro CCAA: Cataluña, Madrid, Comunidad Valenciana y Andalucía; agrupan cerca del 80% de los pacientes incluidos, las tres primeras, junto con Cantabria, estarían por encima de los que les correspondería atendiendo a la población que tienen.
- ✓ Se observa una disminución, tanto en el número total de pacientes previstos como incluidos, en los últimos semestres; así como en la media del número de pacientes previstos e incluidos por ensayo. Esta disminución se deberá confirmar en las sucesivas actualizaciones de BDMetrics.

INDICADORES DE TIEMPOS

- ✓ El tiempo de inicio de los ensayos clínicos, tiempo desde que se recibe el protocolo final del ensayo a la inclusión del primer paciente, ha tenido una disminución apreciable desde el segundo semestre del 2006. Este tiempo ha pasado de ser 251 días a 183 días, una disminución de más de dos meses.
- ✓ En general todos los indicadores de tiempo en las distintas etapas han ido disminuyendo desde el segundo semestre del 2006, aunque es de destacar la disminución en el tiempo de formalización del contrato, tiempo desde el envío de la documentación al Comité de Referencia hasta la recepción del contrato firmado por todas las partes, donde se ha pasado de 160 días a 125 días.
- ✓ Asimismo, en la comparación, para los mismos ensayos y los mejores casos, de lo que se tarda en incluir un paciente en España con respecto a lo que se tarda a escala internacional, se observa que ambos tiempos han ido convergiendo. Así en el segundo semestre de 2006, estos tiempos eran de 238 días para España y 140 días para los mejores casos internacionales; actualmente estos tiempos son de 188 días y 147 días, respectivamente.
- ✓ A pesar de esta evolución positiva, todavía hay un amplio espacio de mejora como lo demuestra el hecho de que en BDMetrics hay 75 ensayos clínicos, correspondientes a 102 participaciones de centros, que logran comenzar el ensayo en menos de 100 días, siendo la tipología de estos ensayos muy parecida a la del conjunto de la muestra.
- ✓ Asimismo, analizando el tiempo que se tarda en formalizar el contrato desde que se inicia la gestión del mismo, este tiempo es de tres meses, 93 días. En consecuencia, si se realizará la gestión del contrato en paralelo al se

envío de la documentación al Comité de Referencia, se podría disminuir el tiempo de formalización del contrato entre uno y dos meses.

- ✓ Igualmente, es posible la mejora en el tiempo necesario para incluir el primer paciente en el ensayo, medido desde que se recibe el contrato. Este tiempo es de 69 días para el conjunto de la muestra, sin embargo hay 415 ensayos en los que algún centro logra reclutar el primer paciente en menos de 30 días, más de un mes menos.

BENCHMARKING INTERNACIONAL DE TIEMPOS

- ✓ En BDMetrics existe un Módulo de *Benchmarking* internacional que permite la comparación entre los indicadores de España con los indicadores de un conjunto de países europeos para los mismos ensayos clínicos.
- ✓ Este Módulo de *Benchmarking* internacional contiene datos de 144 ensayos clínicos finalizados que se han implementado en 7.050 participaciones de centros de 34 países europeos diferentes.
- ✓ Alemania, España, Francia, Italia y el Reino Unido, son los países con mayor representación dentro de la muestra, medida esta representación en el número de participaciones de centros que aportan a la misma. Entre estos cinco países aportan casi el 50% de las participaciones de centros en ensayos.
- ✓ El Módulo de *Benchmarking* internacional permite la comparación bilateral de los tiempos empleados en la ejecución de cada una de las etapas para la puesta en marcha de un ensayo para España y para cada uno de los países de la muestra. La comparación se hace para los mismos ensayos clínicos en los que participan España y el país correspondiente.
- ✓ A partir de estas comparaciones bilaterales, se observa que dentro de los 24 países con los que se compara España, hay catorce países que tardan menos en iniciar los mismos ensayos.
- ✓ Particularmente preocupante es la situación en la etapa de *Preparation*, que es el tiempo que transcurre desde que el ensayo es aprobado por las agencias reguladoras correspondientes hasta que se puede realizar la primera visita al investigador, ya que en esta etapa, dentro de los 20 países con los que se compara España, 16 logran ejecutarla en menos tiempo.

INDICADORES DE RECLUTAMIENTO

- ✓ De los datos de BDMetrics se observa que los ensayos logran reclutar el 70% de los pacientes que tenían previstos. Esta tasa de reclutamiento se calcula sobre todos los ensayos finalizados que contiene BDMetrics.
- ✓ Lógicamente, esta tasa no es la misma para todas las áreas terapéuticas, así en Oncología disminuye hasta el 61%, mientras que en Antiinfecciosos se logra reclutar por encima de lo previsto, tasa del 115%.
- ✓ Como aspecto positivo señalar que la tasa de reclutamiento se ha venido incrementando, aunque ligeramente, desde la primera recogida de datos en BDMetrics.

- ✓ Otro aspecto a considerar es el número de pacientes que se reclutan por centro. Este es cinco o menor de cinco en el 60% de las participaciones de centros consideradas. Si se compara este dato con la situación en otros países, se observa que sólo dos países reclutan menos pacientes por centro que España dentro de los 22 países considerados. No obstante hay que tener en cuenta que la comparación no se realiza entre los mismos ensayos.
- ✓ Un indicador crítico, por lo que significa de esfuerzo que se emplea inútilmente, es el número de participaciones de centros que no logran reclutar ningún paciente. En BDMetrics hay 169 ensayos en los que algún centro no logra reclutar ningún pacientes, esto representa que cerca del 18% de las participaciones de centro no reclutan ningún paciente.
- ✓ Lo que agrava la situación a este respecto es el que el porcentaje de participaciones de centros que no logran reclutar ningún paciente no parece disminuir con el tiempo.
- ✓ Comparando entre CCAA, parece existir una cierta correlación entre el menor número de participaciones de centros que no logran reclutar ningún paciente y el número de participaciones de centros de la CCAA. Las CCAA más activas en investigación clínica suelen tener menor porcentaje de participaciones de centros que no logran reclutar ningún paciente.
- ✓ La velocidad de reclutamiento, medida como el número de pacientes que el centro recluta por mes, es otro indicador a tener en cuenta. La velocidad de reclutamiento es menor de 1,5 pacientes reclutados por mes. Este resultado es la mediana de todos aquellos casos válidos: participaciones de centros que tienen fecha de primer y último paciente (ambas distintas) y número de pacientes randomizados mayor que 0.
- ✓ La velocidad de reclutamiento desciende a menos de un paciente reclutado por mes en el área de Oncología.
- ✓ Se observa una tendencia positiva a ir aumentando la velocidad de reclutamiento con las sucesivas actualizaciones de BDMetrics.

6.1 Algunas propuestas de mejora

A continuación se presentan algunas propuestas para mejorar los procesos en investigación clínica.

En la etapa de preparación de la **Documentación**

- ▶ En ensayos internacionales traducir únicamente el resumen del protocolo (2-3 páginas) y la hoja de consentimiento informado al paciente, el resto de la documentación se admitiría en inglés; se evitarían retrasos y errores de traducción.
- ▶ Estandarizar y simplificar los documentos requeridos por los Comités Éticos para iniciar el ensayo clínico (suficiente con los 17 documentos legalmente exigidos)

En la etapa de emisión del **Dictamen**

- ▶ Insistir en la consecución del Dictamen Único: el Comité de Referencia evalúa aspectos metodológicos y éticos; filtra las aclaraciones solicitadas y elimina las innecesarias. Los Comités locales evalúan competencias locales.
- ▶ Reconocer y valorar el papel de los Comités y de los Comités de Referencia en particular, dotándoles de medios e infraestructura y motivando a sus miembros (menor carga asistencial, reconocimiento en su CV,...)

En la etapa de formalización del **Contrato**

- ▶ Realizar la gestión en paralelo en lugar de secuencial de los contratos y de la conformidad del Centro y reducir este tiempo al mínimo.
- ▶ Unificar un modelo viable de contrato, al menos por CA, que fuera vinculante para sus centros, con tendencia a converger a escala nacional.
- ▶ Difundir entre los gestores la importancia y relevancia de la Investigación Clínica (beneficios económicos, de prestigio, de motivación, acceso de pacientes a terapias en investigación...).
- ▶ Reconocimiento de la Investigación Clínica como una actividad necesaria por la dirección de los Centros y por las CCAA.

En la etapa de **Reclutamiento** de pacientes

- ▶ Dotar de medios e infraestructura adecuados para la ejecución de los ensayos clínicos: Unidades de Gestión de la Investigación Clínica.
- ▶ Impartir formación específica en colaboración con la industria en procedimientos y técnicas de Investigación Clínica entre los equipos de investigación y otros actores implicados.
- ▶ Prestigiar la Investigación Clínica y difundir los beneficios y ventajas que conlleva la participación en ensayos entre los pacientes.

En general, un mayor enfoque y reconocimiento hacia la Investigación Clínica por parte de las instituciones, el acercamiento de posiciones entre las administraciones y la industria, así como la reingeniería de algunos de los procesos operativos internos y externos a la industria farmacéutica, resultarán esenciales para que, en el contexto globalizado del medicamento, España mejore sus estándares y mantenga su situación competitiva.