

DICIEMBRE 2020

LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN ESPAÑA

Transparencia
y agenda de investigación
en COVID-19



CRÉDITOS

LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN ESPAÑA: TRANSPARENCIA Y AGENDA DE INVESTIGACIÓN EN COVID-19

DICIEMBRE 2020

Autoría Till Bruckner (TranspariMED), Irene Romero (UAEM), Irene Bernal (Salud por Derecho) y Eva Iráizoz (Salud por Derecho).

Edición Lydia Molina (Salud por Derecho).

Maquetación Eva Iráizoz (Salud por Derecho).

Este informe ha sido promovido y elaborado por TranspariMED, UAEM y Salud por Derecho.



Suscriben el informe:



RESUMEN EJECUTIVO

[Salud por Derecho](#), [Universities Allied for Essential Medicines \(UAEM Europa\)](#) y [TranspariMED](#) hemos dedicado muchos de nuestros esfuerzos a promover la transparencia en la investigación biomédica y en las inversiones públicas en I+D, en la política farmacéutica, en la propiedad intelectual, en la fijación de precios de los medicamentos y en muchos otros aspectos relacionados con el acceso a los fármacos. También hemos puesto el foco en la investigación clínica, núcleo central de la investigación biomédica, desde la perspectiva de la transparencia y la rendición de cuentas. Hoy, en medio de la pandemia de la COVID-19, y como siempre, la transparencia y el acceso a los resultados de los ensayos clínicos resulta crucial para el bien de la ciencia, los pacientes, los organismos reguladores y la sociedad.

Este informe pretende, en primer lugar, ofrecer una perspectiva sobre la investigación clínica relacionada con la COVID-19 que se está dando en España desde el inicio de la pandemia. Al mismo tiempo, este estudio tiene como objetivo conocer más en profundidad el grado de cumplimiento que, en general, están teniendo los promotores españoles respecto a la transparencia y el reporte de resultados de los ensayos clínicos. Para ello, el estudio se basa en la información contenida en el Registro Español de Estudios Clínicos y el Registro Europeo de Ensayos Clínicos, respectivamente.

Con el fin de ahondar en el panorama de los ensayos sobre la COVID-19 en España, se revisó el Registro Español de Estudios Clínicos (REec). Desde el 1 de marzo hasta el 1 de octubre de 2020, se registraron 123 ensayos clínicos nuevos relacionados con la COVID-19. De estos, 64 (el 52%) tenían financiación pública, mientras que 54 (el 44%) se llevaban a cabo por promotores privados. Por otra parte, el análisis también pone de manifiesto la duplicidad, la descoordinación y el solapamiento de la investigación sobre la COVID-19 en España. Además, se destaca la necesidad, ahora más que nunca, de cumplir con la transparencia y la publicación de los resultados de estas investigaciones o, de lo contrario, existe el riesgo de perder mucho conocimiento y evidencias que son y serán cruciales para abordar la pandemia.

En la segunda parte de este informe, se analiza el grado de cumplimiento con la transparencia y la rendición de cuentas de los principales promotores españoles de ensayos clínicos. Para ello, se incluyeron las entidades promotoras de origen español que tuvieran más de 15 ensayos clínicos con medicamentos registrados hasta el 1 de octubre de 2020 en Europa. La información se extrajo utilizando la base de datos EU Trials Tracker, que utiliza como fuente primaria los datos del Registro Europeo de Ensayos Clínicos (EUCTR). Estos 32 promotores españoles identificados son responsables de un total de 1036 ensayos clínicos hasta la fecha. De ellos, apenas 142 aparecen como finalizados hace más de un año y, en consecuencia, deberían tener los resultados publicados. Sin embargo, solo 80 de estos ensayos (el 56%) incluyen sus resultados. Por otra parte, solo 3 de los 32 promotores españoles han cumplido plenamente con las normas de transparencia europeas y han publicado los resultados de todos sus ensayos que, según indican, han finalizado hace más de un año. Por el contrario, cinco promotores han divulgado solo algunos de sus resultados y el resto no han hecho públicos ninguno de los resultados de sus ensayos con obligación de reportar. Asimismo, el informe realiza una estimación de la cantidad de ensayos que, en realidad, no estarían cumpliendo con la publicación de los resultados en tiempo y forma. La estimación arroja un total de 395 ensayos clínicos sin resultados que, sin embargo, tendrían que haberlos reportado. Las inconsistencias y los problemas de calidad de los datos que comporta el registro hacen imposible determinar cifras exactas. También se destacan los pasos en la dirección correcta que instituciones como el Hospital Universitari Vall d'Hebron están dando para mejorar su sistema de reporte de resultados.

De acuerdo con los datos disponibles y el análisis efectuado, las tasas de reporte en España son bastante inferiores a las de otros países europeos como Austria, Dinamarca, Alemania, Irlanda y el Reino Unido. Los promotores de ensayos españoles deberían instaurar una supervisión centralizada de los registros de sus ensayos clínicos, adoptar normas que reflejen los estándares de la OMS, auditar los datos de los registros existentes y subir los resultados que faltan lo antes posible. Por su parte, la [AEMPS \(Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios\)](#), en su papel de organismo regulador nacional, deberían ponerse en contacto con los promotores de ensayos con resultados pendientes y garantizar que los datos del registro sean coherentes y exactos. También deberían hacer un seguimiento del cumplimiento y reforzar los mecanismos para ayudar a los promotores cuanto sea necesario, y así lo demanden, en el proceso de reporte de los resultados. Además, en cuanto el Reglamento Europeo sobre Ensayos Clínicos entre en vigor, a finales de 2021, se prevén sanciones y habrá que adaptar el marco jurídico nacional. España siempre puede fijarse en otros países que han emprendido procesos similares, como el [Reino Unido](#) con su estrategia nacional de transparencia en los ensayos clínicos [“Make it public”](#). Del mismo modo, las instituciones financiadoras, como el Instituto de Salud Carlos III, deberían firmar la [Declaración conjunta de la OMS](#) y verificar si los receptores de las subvenciones publican sus resultados para evitar los incumplimientos y el malgasto de recursos en las investigaciones.

1. INTRODUCCIÓN

En junio de 2020, Salud por Derecho publicó un [informe](#) con recomendaciones para que los organismos reguladores y decisorios avanzaran en la transparencia de los ensayos y la agenda de investigación clínica en España. Los resultados se obtuvieron a partir de los datos analizados del [Registro Español de Estudios Clínicos \(REec\)](#)¹ desde 2014 hasta octubre de 2019. TranspariMED también ha llevado a cabo numerosos estudios y ha hecho seguimiento en Europa del cumplimiento de los promotores con sus obligaciones de transparencia y UAEM ha seguido la pista de la financiación pública de la I+D biomédica.

De conformidad con las [normas de la Unión Europea \(UE\) adoptadas en julio de 2014](#), se exige que los promotores² de cada ensayo clínico registrado en el [Registro Europeo de Ensayos Clínicos \(EUCTR\)](#)³ publiquen los resúmenes de los resultados en el registro a los 12 meses de la finalización del ensayo (6 meses en el caso de los estudios pediátricos). Estas normas también rigen para los ensayos terminados antes de 2014 e independientemente de si los resultados de un ensayo se han publicado en revistas científicas.

Incumplir con el reporte completo de los resultados de los ensayos tiene consecuencias negativas notables: se perjudica a los pacientes, las autoridades sanitarias no pueden tomar decisiones informadas, se desperdician los fondos públicos y se ralentiza el progreso médico. Por estos motivos, la Declaración de Helsinki promulgó que el reporte de los resultados de todo ensayo clínico es una [obligación ética universal](#) para todos los investigadores. En un contexto de pandemia como la actual, la transparencia en los ensayos clínicos se convierte en un asunto extremadamente importante en el que fijarse para poder coordinar mejor una respuesta eficaz y avanzar hacia una investigación clínica de calidad sobre nuevos tratamientos, vacunas y otras tecnologías contra la COVID-19.

Salud por Derecho, UAEM Europe y TranspariMED apuestan firmemente por impulsar políticas nacionales más estrictas que permitan garantizar que la información de los estudios clínicos sea exacta y esté actualizada, que mejoren el reporte de los resultados y aseguren medidas de control y seguimiento. En nuestras recomendaciones también pretendemos alentar a las autoridades nacionales y a las instancias normativas a reforzar la transparencia de principio a fin y a promover más coordinación en las iniciativas. El objetivo de este informe es identificar el grado de cumplimiento de los promotores españoles con el reporte de los resultados como paso fundamental para la transparencia efectiva y explorar el estado de la investigación sobre la COVID-19 en España según el REec.

¹ El Registro Español de estudios clínicos (REec) es una base de datos pública, de uso libre y gratuito para todo usuario, cuyo objetivo es servir de fuente de información primaria de los estudios clínicos con medicamentos que se realizan en España. Su base legal se encuentra en el artículo 62.1 del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio. Dicho precepto se ha desarrollado en los artículos 47 y 48 del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de estudios clínicos.

² Un *promotor* se define como la institución, la empresa o la persona que ejecuta el ensayo y, por tanto, es el responsable. Nótese que este término es diferente de *financiador* (la entidad que respalda económicamente o aporta fondos para el ensayo). En ocasiones el promotor y el financiador pueden ser la misma entidad.

³ El EudraCT es la base de datos europea que contiene todos los ensayos clínicos intervencionales con medicamentos autorizados en la Unión Europea (EEE) y fuera de la UE/EEE si forman parte de un plan de investigación pediátrica (PIP) desde el 1 de mayo de 2004 en adelante. Se ha constituido de conformidad con la Directiva 2001/20/CE. El protocolo y la información sobre los resultados de los ensayos clínicos de intervención se ponen a disposición del público mediante el Registro de Ensayos Clínicos de la UE (EUCTR) desde septiembre de 2011.

2. LOS ENSAYOS CLÍNICOS RELACIONADOS CON LA COVID-19 EN ESPAÑA

La COVID-19 ha sido testigo de un impulso único en la I+D biomédica. Muchos países han canalizado fondos extraordinarios e importantes colaboraciones con empresas privadas (empresas farmacéuticas y de biotecnología, entre otras) para desarrollar y probar nuevos tratamientos contra el SARS-CoV-2 o para tratar sus complicaciones. España no ha sido una excepción.

El 17 de marzo de 2020 el gobierno español anunció unos [30 millones de euros en subvenciones](#) para financiar investigación para luchar contra la pandemia. La mayor parte de esta financiación excepcional, más de 25 millones de euros, ha sido gestionada por el [Instituto de Salud Carlos III](#), la institución pública más importante en cuestión de administración de fondos públicos para la investigación biomédica y a la hora de establecer la agenda de I+D nacional.

Del mismo modo, también se han promovido muchos ensayos clínicos relacionados con la COVID-19 nacionales e internacionales. Hasta el 1 de octubre de 2020 se inscribieron 123 ensayos clínicos nuevos relacionados con la COVID-19 en el REec, tanto de promotores nacionales como internacionales. El registro español se ha analizado recientemente y ha mostrado una [preocupante falta de transparencia](#), información ausente e inexactitud de los datos. También se ha criticado por estar desconectado de la red de registros primarios de la OMS.

Los ensayos clínicos en COVID-19

Los primeros ensayos sobre la COVID-19 en España se registraron en marzo de 2020 con el objetivo de demostrar la eficacia y la seguridad de medicamentos y sus combinaciones. Los primeros fueron de hidroxiquina, azitromicina, antirretrovirales, etc., y la mayoría de los ensayos (el 65%) se registraron durante los tres primeros meses de la pandemia.

De acuerdo con los registros del REec, 64 ensayos clínicos (el 52%) recibían financiación pública, mientras que 54 (el 44%) eran respaldados por entidades privadas. En cinco de los ensayos no se disponía de información sobre la financiación en el momento de este análisis. El REec no incluye la información sobre la cantidad de fondos obtenidos para los diferentes ensayos. Sin embargo, el origen de la financiación es un factor relevante porque puede afectar al inicio y a la evolución del propio ensayo, ya que en muchos casos dependen del momento en que se reciba el dinero. Cabe destacar que el 48,4% de los ensayos con financiación pública aparecían como «no iniciados» y el 45,3% como «abiertos». Los ensayos con fondos privados parecen desenvolverse con más holgura: el 72,2% estaban ya iniciados y en marcha. El estado actual de los ensayos sobre la COVID-19 registrados en el sitio web español se presenta por mes de autorización en la *figura 1*.

Los 123 ensayos se diseñaron para evaluar 76 productos diferentes. El 91,1% (113 ensayos) evalúan un producto como opción terapéutica, ya sea para la COVID-19 o para afrontar sus complicaciones. Algunos fármacos se están probando en más de un ensayo: hidroxiquina (20 ensayos), corticoesteroides (8 ensayos), tocilizumab (8 ensayos), colchicina (6 ensayos) o remdesivir (5 ensayos), entre otros. En general, los datos del REec de los ensayos sobre la COVID sugieren que las iniciativas de investigación clínica españolas sobre la COVID se encuentran considerablemente fragmentadas y duplicadas. Resulta improbable que la proliferación de ensayos clínicos pequeños y aparentemente descoordinados con agendas solapadas contribuya al progreso médico eficaz, más bien es posible [que conlleve un malgasto de recursos de investigación](#).

Este análisis del REec sobre los ensayos de la COVID-19 forma parte de un estudio más amplio, «COVID-19 related clinical trials in Spain», disponible [aquí](#).

ESTADO ACTUAL DE LOS ENSAYOS EN COVID-19 APROBADOS

Fecha de autorización y estado de los ensayos COVID-19 en el REec

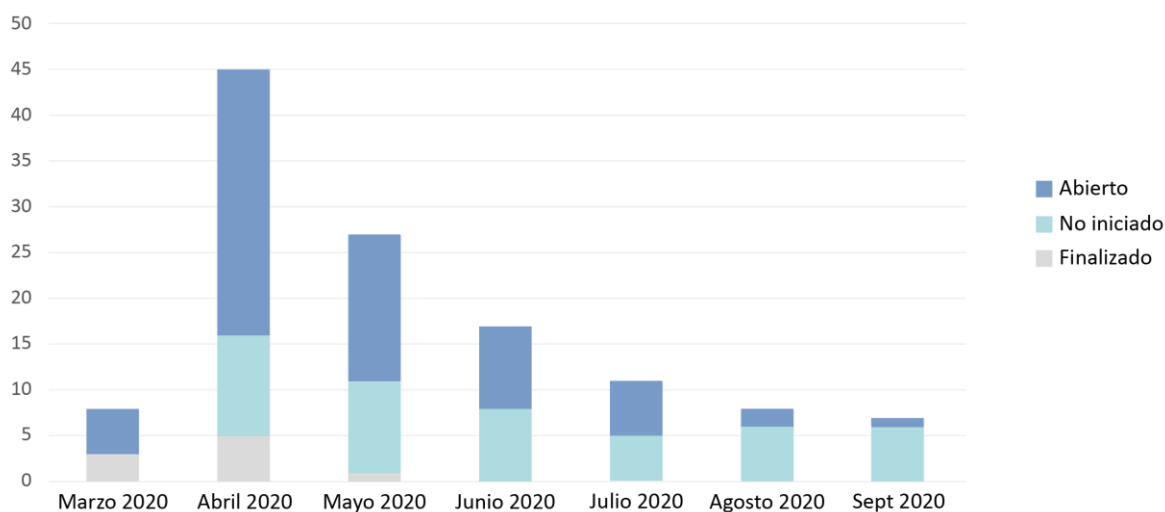


Figura 1. Fecha de la autorización y estado (abiertos, no iniciados o finalizados) en el momento del análisis de los ensayos de la COVID-19 inscritos en el REec (123 ensayos).

Supervisar el reporte de los resultados, una cuestión fundamental para los ensayos de la COVID-19

En un [estudio de TranspariMED](#), publicado en junio de 2020, se identificaron 48 ensayos clínicos españoles sobre la COVID-19 listados en el registro europeo. De ellos, el 60% (29 ensayos) eran ensayos realizados por promotores que, según los datos actuales, nunca habrían finalizado ningún ensayo de un medicamento en investigación. 17 de los ensayos estarían dirigidos por promotores que habían finalizado ensayos con fármacos en el pasado, pero no habían subido los resultados de ninguno de los ensayos con obligación de reportar, es decir, registrados como terminados hace más de un año. Solo dos de los 48 ensayos tenían un promotor con un buen historial de cumplimiento en el reporte de los resultados. Teniendo en cuenta estos antecedentes de reporte de los promotores españoles, el estudio recuerda la necesidad apremiante de que los reguladores efectúen un seguimiento activo del cumplimiento y de que promuevan entre los promotores de ensayos clínicos relacionados con la COVID-19 la subida voluntaria de los resúmenes de los resultados al registro lo antes posible tras la finalización del ensayo.

En la investigación clínica de la COVID-19 esto es especialmente importante. Por lo general, muchos ensayos de la COVID serán suspendidos prematuramente, habitualmente después de tratar apenas a un número escaso de pacientes. Sin embargo, no podemos permitirnos que estos ensayos se conviertan en un malgasto de recursos de investigación, es más, resulta extremadamente importante para la comunidad científica poder tener acceso a los resultados de todos y cada uno de los ensayos clínicos y poder combinarlos, incluso de aquellos con resultados negativos o incompletos. En muchos casos, solo se podrá obtener una perspectiva exacta y fiable de los beneficios y los inconvenientes de un medicamento para la COVID-19 combinando los resultados de muchos ensayos pequeños, incluso de los que se hayan suspendido de forma prematura.

La AEMPS, como organismo regulador nacional, tiene la responsabilidad de garantizar que los datos sobre los ensayos españoles disponibles en el registro europeo y español son exactos y están

actualizados. Por tal motivo, es urgente que la AEMPS refuerce sus normas para garantizar la coherencia en el reporte de resultados y, si es preciso, la formación de los promotores en este ámbito para asegurar el cumplimiento de acuerdo con las normas establecidas y el compromiso ético. Además, el Instituto de Salud Carlos III, en calidad de una de las principales instituciones financiadoras de España, debe garantizar que los ensayos que financia se registran siguiendo las normas nacionales e internacionales.

3. LA TRANSPARENCIA EN LOS ENSAYOS IMPULSADOS POR PROMOTORES ESPAÑOLES

Existen buenas razones y un consenso global sobre las ventajas de publicar los resultados de todos los ensayos en los registros. Publicarlos acelera el progreso médico y facilita compartir los resultados con mucha más rapidez de lo que permite el lento proceso de publicación académica. En segundo lugar, publicar los resultados en los registros minimiza el riesgo de que el conocimiento extraído se convierta en recursos de investigación malgastados si no salen a la luz, lo que puede ocurrir cuando un investigador principal abandona el puesto durante el prolongado proceso de presentación de un artículo académico en revistas científicas. Además, la publicación de resultados en los registros habitualmente ofrece una visión más amplia y precisa para los pacientes que, en ocasiones, los artículos científicos en las revistas. Por último, los registros son de acceso libre y gratuito y la información se localiza con más facilidad. Asimismo, el reporte de los resultados en el registro simplifica la comparación de los datos finales con los objetivos declarados inicialmente en el ensayo.

Subir los resultados a los registros suele preceder a la publicación en revistas académicas. No hay ni un solo caso registrado, nunca, en el que se haya rechazado la publicación de un artículo porque los resultados se hayan incorporado antes a un registro de ensayos. El Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas ha declarado explícitamente que las revistas académicas no consideran publicación previa el hecho de reportar los resúmenes de resultados en los registros. Sin embargo, aunque el reporte de resultados en los registros normalmente es más rápido que la publicación académica, parece que resulta preferente divulgarlos en una revista académica, lo cual se está convirtiendo en la norma en las [comunicaciones](#) científicas.

Los resultados que se presentan en este informe reflejan los datos incluidos en EU Trials Tracker⁴ de 32 promotores españoles de ensayos clínicos que tienen, como mínimo, 15 ensayos con medicamentos registrados a fecha del 1 de octubre de 2020. En total, los 32 mayores promotores de España son responsables de 1036 ensayos clínicos de medicamentos en investigación listados en el registro europeo. De ellos, apenas 142 aparecen como finalizados hace más de un año y, en consecuencia, deberían tener los resultados publicados. Sin embargo, solo 80 de estos han publicado sus resultados en el registro (el 56%). Faltan los resultados de los otros 62 ensayos (el 44%). No obstante, la falta de resultados puede ser bastante superior porque muchos de estos ensayos no están actualizados. Solo tres promotores —la farmacéutica Ammirall y las entidades sin ánimo de lucro Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos y Grupo Español de Cáncer de Pulmón— tienen un historial de cumplimiento perfecto. Los demás no cumplen íntegramente las normas de transparencia⁵. De media, las empresas farmacéuticas cumplen mejor que las universidades, hospitales y otros promotores no comerciales (*figura 2*).

⁴ El sitio web EU Trials Tracker agrega los datos del Registro Europeo de Ensayos Clínicos. Para más información, consultar la metodología.

⁵ En la *figura 2* se incluyen cuatro de los principales promotores que (por inverosímil que parezca) no tienen ningún ensayo en su cartera categorizado como pendiente de reporte de los resultados: Corporació Sanitària Parc Taulí, F. P. Andaluza FIMABIS, Hospital Sant Joan de Déu y Hospital Universitario La Paz.

CUMPLIMIENTO DE LOS PROMOTORES CON LA PUBLICACIÓN DE RESULTADOS

Número de ensayos con y sin resultados en EudraCT por promotor

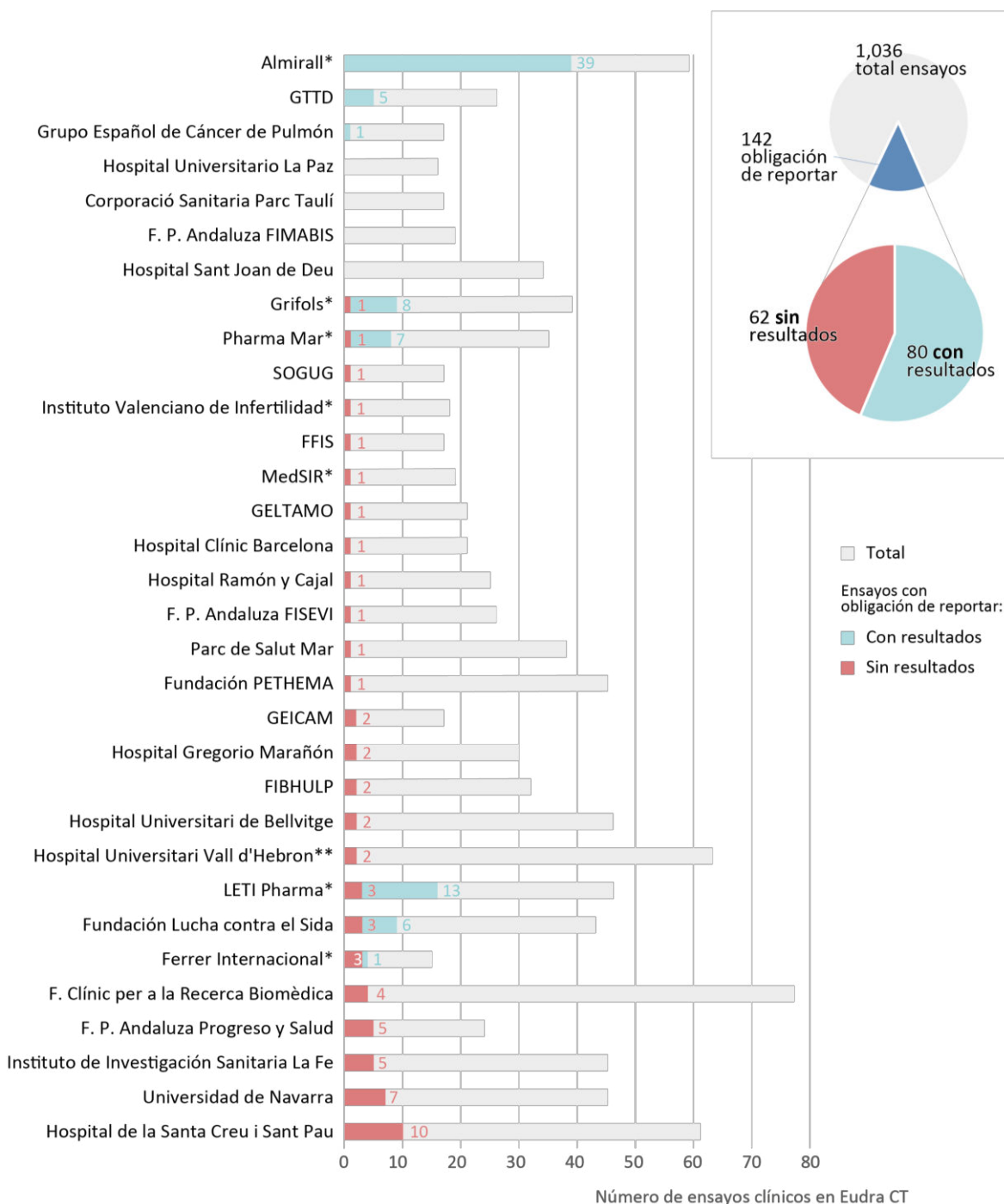


Figura 2. Número de ensayos totales y de ensayos finalizados con obligación de reportar (con resultados o sin resultados publicados) por promotor inscritos en el registro europeo de ensayos clínicos. Datos de EU Trials Tracker procedentes del EUCTR (total: 1036 ensayos).

Nota: *empresas privadas; **VHIR trabaja actualmente para mejorar su publicación de resultados. F.P.: Fundación Pública; GTTD: Grupo de Trabajo de los Tumores Digestivos; SOGUG: Grupo Español de Oncología Genitourinaria; FFIS: Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia; GELTAMO: Grupo Español de Linfomas y Trasplantes de Médula Ósea; GEICAM: Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama; FIBHULP: Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario La Paz.

Resultados ausentes y problemas de calidad de los datos

Se ha detectado que los principales problemas de muchos ensayos realizados por determinados promotores españoles son la incoherencia y la inexactitud del contenido en los campos registrados. Una de las principales incoherencias es que muchos ensayos que sí han finalizado sigan indicados como «abiertos» en el registro. Esta falta de información actualizada no nos permite dar datos reales, pero se estima que la cifra de ensayos sin resultados que sí tendrían la obligación de haberlos publicado podría ser más elevada. (véase el apartado de metodología para consultar más detalles).

Según nuestros cálculos, 395 ensayos clínicos ejecutados por los 32 mayores promotores de España presentarían ausencia de resultados. La Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica acumularía el mayor número de (38) de ensayos estimados sin resultados, seguido del Hospital Universitari Vall d'Hebron (31) y el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (30).

Un ejemplo positivo en marcha en España

El Hospital Universitari de Vall d'Hebron (VHIR) ya ha comenzado a resolver este problema y está trabajando para mejorar su política de transparencia. La iniciativa del VHIR probablemente tardará unos meses en traducirse en una mejora del cumplimiento en el registro de la UE, pero acogemos con entusiasmo el firme compromiso del VHIR con la transparencia y esperamos que otros promotores de ensayos clínicos en España sigan pronto este ejemplo.

Los problemas de calidad de la información ofrecida por los promotores españoles en el registro europeo incluyen datos incompletos, incorrectos, incoherentes y desactualizados. Cuando se habla de datos incoherentes quiere decir que el registro no está terminado por completo o que falta información esencial. Por ejemplo, la Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica tiene 77 ensayos con fármacos y 28 están categorizados como «terminados», aunque sin fecha de finalización. Otro ensayo tiene fecha de finalización, pero sigue indicado como «abierto». En todos estos ensayos, resulta imposible determinar si los resultados deberían haberse reportado o no. Otras de las incoherencias se asocian a ensayos abiertos que deberían haber terminado hace décadas. En el caso concreto de uno de los promotores, se observa que hay siete ensayos registrados que se iniciaron antes de 2010, pero que siguen categorizados como «abiertos» más de una década después, una cifra elevada e inverosímil.

Estas incoherencias en el registro europeo concuerdan con los datos fruto del análisis del REec en un [informe](#) reciente. Se detectaron con frecuencia carencias en algunas de las informaciones, como la fecha de finalización, así como incoherencias entre ambos registros. Por otra parte, en muchos ensayos la información se ofrece en español. Si bien es permisible técnicamente, dificulta en gran medida a los investigadores—incluso a los investigadores españoles— localizar los ensayos en el registro porque los motores de búsqueda suelen permitir solo palabras clave en inglés.

Desafortunadamente, estas incoherencias e inexactitudes generalizadas afectan en gran medida a los pacientes y al progreso médico a múltiples niveles. Como regulador nacional, la AEMPS es responsable en última instancia de salvaguardar la calidad de los datos de los ensayos españoles en el registro europeo. Por ello debería emprender un diálogo con los promotores españoles y colaborar con ellos para mejorar la calidad de los datos y garantizar que los datos del registro sean coherentes y exactos. Por último, las empresas farmacéuticas, universidades y hospitales españoles deben revisar sus carteras de ensayos clínicos en el registro de la UE, de Estados Unidos (ClinicalTrials.gov) y otros registros primarios de ensayos de la OMS, identificar los que han quedado sin reportar y garantizar que estos resultados se hacen públicos lo antes posible.

4. RECOMENDACIONES

Todos los ensayos clínicos pendientes de reportar sus resultados que hemos identificado en este informe incumplen las normas de transparencia de la Unión Europea, diseñadas para proteger los intereses de los pacientes y de la ciudadanía. Por otra parte, cuando el reglamento europeo sobre ensayos clínicos entre en vigor en 2021, los organismos reguladores tendrán la potestad de imponer multas a las instituciones que no actualicen los resultados del ensayo en el registro de ensayos europeo. Por estos motivos, en este estudio presentamos algunas recomendaciones que, sin duda, contribuirán a mejorar el cumplimiento y la transparencia de los ensayos clínicos y a potenciar la investigación clínica para garantizar el acceso a los medicamentos y a todas las tecnologías sanitarias financiados con fondos públicos.

- La transparencia y la rendición de cuentas son condiciones esenciales para el acceso de los investigadores, los profesionales clínicos, los pacientes y los decisores políticos a la evidencia científica y ética de calidad que sienta las bases de las decisiones clínicas, económicas y sociales y, en definitiva, que protege y asegura el beneficio de los pacientes y el buen gobierno de la ciencia. Dicho esto, los promotores de ensayos clínicos y el organismo regulador nacional (AEMPS) deben establecer los mecanismos necesarios para garantizar el reporte puntual del resumen de resultados. Asimismo, la AEMPS debe dedicar recursos para ayudar a los promotores a resolver mejor sus deficiencias en el reporte, con el fin de dirimir problemas de registro como: incoherencia de los datos, datos incompletos y ausentes o datos desactualizados. Es más, la AEMPS debe instaurar un mecanismo que permita imponer multas a los promotores en cuanto el nuevo reglamento entre plenamente en vigor.
- Los promotores deben registrar todos los resultados de sus ensayos clínicos que estén actualmente pendientes tanto en el registro europeo como en el REec. También es importante, en el futuro próximo, registrar los resultados de todos los ensayos clínicos en un registro primario de la OMS en el plazo de los 12 meses posteriores a la conclusión del ensayo.
- Las instituciones de investigación y financiación, como el Instituto de Salud Carlos III, deberían firmar la declaración conjunta de la OMS sobre ensayos clínicos, comprometiéndose con el consenso internacional de promover la transparencia y la rendición de cuentas de los resultados fruto de su financiación.
- Las instituciones públicas deben promover una investigación de calidad por medio de la promoción de ensayos clínicos independientes. Es preciso incrementar los recursos y la financiación de iniciativas públicas que permitan reforzar la red estatal pública de I+D y el sistema sanitario público.
- La Resolución de Transparencia acordada en la 72 Asamblea General de la OMS reconoce la necesidad de mejorar la transparencia en los ensayos clínicos para facilitar también el conocimiento sobre sus costes, promover el avance de la ciencia y proporcionar las mejores terapias para los pacientes. Es necesario impulsar desde España esta resolución y dar los pasos necesarios hacia su efectiva implantación.
- España debe adaptarse sin dilación al nuevo contexto europeo que exige un mayor seguimiento y supervisión de los ensayos clínicos en términos de transparencia y divulgación por parte de las autoridades nacionales competentes.

ANEXO 1: TABLA DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se presentan los datos que sustentan el apartado de este informe en el que se analizan los ensayos de promotores españoles inscritos en el Registro Europeo de Ensayos Clínicos. Véase el apartado de metodología para obtener los detalles sobre el cálculo del número estimado de ensayos sin resultados. El resto de información se basa en los datos del EUCTR agregados por el EU Trials Tracker.

Para consultar un desglose detallado de la cartera de ensayos de cualquier promotor individual, visite el sitio web de [EU Trials Tracker](#) e indique el nombre del promotor en el campo de búsqueda. Las instituciones que deseen mejorar su cumplimiento del reporte de resultados pueden encontrar [recursos y directrices](#) en el sitio web de TranspariMED.

PROMOTOR	TIPO	TOTAL EECC	FINALIZADOS >12 MESES	FINALIZADOS >12 MESES		ESTIMACIÓN EECC SIN RESULTADOS
				Con resultados	Sin resultados	
Almirall	C	59	39	39	0	0
Corporació Sanitaria Parc Taulí	NC	17	0	0	0	8
F. Formación e Investigación Sanitaria (FFIS)	NC	17	1	0	1	8
F. P. Andaluza FIMABIS	NC	19	0	0	0	9
F. P. Andaluza FISEVI	NC	26	1	0	1	13
F.P. Andaluza Progreso y Salud	NC	24	5	0	5	12
Ferrer Internacional	C	15	4	1	3	6
FIBHULP	NC	32	2	0	2	16
Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica	NC	77	4	0	4	38
Fundación Lucha contra el Sida	NC	43	9	6	3	3
G.E.I. Cáncer de Mama (GEICAM)	NC	17	2	0	2	8
GELTAMO	NC	21	1	0	1	10
Grifols	C	39	9	8	1	11
Grupo de Tr. de los Tumores Digestivos	NC	26	5	5	0	0
Grupo Español de Cáncer de Pulmón	NC	17	1	1	0	0
Hospital Clínic Barcelona	NC	21	1	0	1	10
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	NC	61	10	0	10	30
Hospital Gregorio Marañon	NC	30	2	0	2	15
Hospital Ramon y Cajal	NC	25	1	0	1	12
Hospital Sant Joan de Deu	NC	34	0	0	0	17
Hospital Universitari de Bellvitge	NC	46	2	0	2	23
Hospital Universitario La Paz	NC	16	0	0	0	8
Instituto de Investigación Sanitaria La Fe	NC	28	5	0	5	14
Instituto Valenciano de Infertilidad	C	18	1	0	1	9
LETI Pharma	C	46	16	13	3	3
MedSIR	C	19	1	0	1	9
Parc de Salut Mar	NC	38	1	0	1	19
PETHEMA Foundation	NC	45	1	0	1	22
Pharma Mar	C	35	8	7	1	1
S.O. Genito-Urinary Group (SOGUG)	NC	17	1	0	1	8
Universidad de Navarra	NC	45	7	0	7	22
Hospital Universitari Vall d'Hebron	NC	63	2	0	2	31
TOTAL		928	133	80	53	342

Nota: C, comercial; NC, no comercial.

ANEXO 2: METODOLOGÍA Y LIMITACIONES

Autoría del informe

Autores/as del informe: [Dr. Till Bruckner](#) (TranspariMED), [Irene Romero](#) (UAEM Europe), [Irene Bernal](#) y [Eva Iráizoz](#) (Salud por Derecho)

Análisis de los datos del REec: Irene Romero (UAEM Europe)

Selección de cohortes del EUCTR: [Nicholas DeVito](#) (EBM Data Lab, University of Oxford)

Análisis de los datos del EUCTR: Till Bruckner (TranspariMED)

Este informe se publica bajo la licencia [Creative Commons BY 3.0](#)

- La metodología completa de extracción y análisis de los datos sobre los ensayos relacionados con la COVID españoles que se listan en el REec [puede consultarse aquí](#).
- La metodología de extracción y análisis de los datos sobre los ensayos relacionados con la COVID españoles que se listan en el registro de ensayos europeo EUCTR [puede consultarse aquí](#).

Extracción, selección y análisis de los datos del EUCTR

Extracción de datos

Los datos se extrajeron del Registro de Ensayos Clínicos de la UE (EUCTR) de manera automática y se procesaron empleando el código del [EU Trials Tracker](#) y la metodología estándar para determinar el reporte de cada ensayo. Como parte del proceso, se normalizaron los nombres de los promotores en texto libre para mostrarlos en el sitio web. En una segunda extracción de datos, se obtuvo información detallada sobre el promotor del apartado B de cada protocolo nacional del EUCTR (específicamente el nombre, el país y el estado del promotor). Esta información pormenorizada sobre el promotor se combinó con los datos previamente procesados en el EU Trials Tracker y con los nombres de los promotores normalizados para extraer todos los ensayos con promotor español.

Este informe refleja los datos a disposición del público en el EUCTR a fecha del 1 de octubre de 2020.

Los códigos utilizados están disponibles en Github:

- [Código de EU Trials Tracker](#) y [datos](#)
- [Extractor automatizado de datos](#) del apartado del promotor del EUCTR
- El [código](#) para generar el conjunto de datos

Selección de cohortes

La cohorte principal para este estudio consta de los 32 promotores de ensayos clínicos ubicados en España que han auspiciado 15 o más ensayos clínicos en el EUCTR a 1 de octubre de 2020.

Medición del cumplimiento con la publicación de resultados de los promotores

Los datos en relación con el cumplimiento con la publicación de resultados de los ensayos clínicos de cada promotor se extrajeron de forma manual del [EU Trials Tracker](#) el 20 de octubre de 2020.

EU Trials Tracker refleja los resultados de ensayos clínicos publicados en el EUCTR a fecha del 1 de octubre de 2020. Debido a los retrasos de la Agencia Europea del Medicamento a la hora de publicar los resultados presentados por los promotores, es posible que los datos disponibles no comprendan todos los resultados que presentaron los promotores durante el mes de septiembre de 2020. Así, los datos de este informe reflejarían el cumplimiento de los promotores con el reporte de los resultados de sus ensayos a fecha de principios de septiembre de 2020.

El EU Trials Tracker ha sido desarrollado por el [EBM Data Lab](#), de la Universidad de Oxford, y la metodología que aplica [se publicó en un artículo con revisión de pares externa](#). La herramienta se basa exclusivamente en datos publicados en el Registro Europeo de Ensayos Clínicos y se actualiza cada mes. Hasta la fecha no se ha detectado ningún caso de ensayo con resultados pendientes no reportados categorizado incorrectamente. El EU Trials Tracker lista de forma individual cada ensayo e incluye un enlace a la entrada original en el registro europeo. Por lo tanto, todos los datos de este informe son replicables de forma externa.

Número estimado de ensayos finalizados con resultados pendientes

Debido a que el organismo regulador nacional (AEMPS) y los promotores de los ensayos en España han fallado colectivamente a la hora de garantizar que los datos que contiene el registro europeo son veraces y actualizados, muchos de los ensayos finalizados están falsamente categorizados como «abiertos» o carecen del dato de la fecha de finalización. Este hecho hace imposible determinar con precisión el número real de ensayos que, habiendo terminado hace más de un año, no han cumplido con la obligación de reportar sus resultados.

Las estimaciones del número de ensayos sin resultados se calcularon partiendo del supuesto de que el 50% de los ensayos de cada institución se habían finalizado hacía más de un año y, por lo tanto, actualmente tendrían ya sus resultados publicados en el registro. TranspariMED dividió el número total de ensayos por institución a la mitad para obtener una estimación de ensayos con obligación de reportar y luego se restó el número de ensayos con obligación de reportar (“due trials”) y con resultados publicados (“reported”) que indicaba el EU Trials Tracker. Las cifras resultantes se redondearon al entero más próximo cuando procedió.

El supuesto del 50% se fundamenta en el hecho de que el registro europeo recoge los ensayos que comenzaron como muy pronto en 2004 y que los ensayos suelen ejecutarse en unos pocos años. Por tanto, el registro contiene muchos ensayos que ya han finalizado. En la cartera de ensayos de los [principales promotores en otros países europeos](#), de los cuales se dispone de datos más fiables, aproximadamente la mitad han terminado y tienen obligación de reportar.⁶

Como excepción TranspariMED llevó a cabo una revisión manual de las carteras de ensayos de 7 promotores españoles con una tasa de reporte en el EU Trials Tracker de más del 50% (Almirall, Fundación Lucha contra el Sida, Grifols, Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos, Grupo Español de Cáncer de Pulmón, LETI Pharma y PharmaMar). Todos estos promotores demuestran estar

⁶ Por ejemplo, los datos de la [cartera de ensayos del Imperial College London](#) pueden considerarse razonablemente fiables porque la universidad ha reportado resultados de más del 97% de los ensayos con obligación de reportar, prácticamente no dispone de ningún ensayo con datos de finalización discordantes y tiene muy pocos ensayos antiguos que siguen categorizados como «abiertos». De los 139 ensayos totales del Imperial College, 76 (el 55%) se categorizan como ensayos terminados con obligación de reportar los resultados.

pendientes del reporte de datos en sus ensayos y, en muchos casos, han publicado los resultados de ensayos que aparecen como «abiertos» o que tienen datos de finalización discordantes en el EUCRT. Por consiguiente, para estos 7 promotores, se presupone (con una estimación conservadora) que el número estimado de ensayos finalizados sin resultados es igual al número de ensayos que aparecen como finalizados con resultados pendientes de reporte identificado por el EU Trials Tracker de acuerdo con los datos disponibles en el registro europeo.

Limitaciones

- Confianza en las estimaciones del número de ensayos con resultados pendientes

Muchos ensayos españoles están, casi con toda certeza, falsamente categorizados como «abiertos» en el registro, aunque hayan terminado hace mucho (véanse los datos anteriores). Sin embargo, resulta imposible determinar el número exacto de estos ensayos basándose en los datos del registro. Acceder a las cifras exactas solo será posible si los promotores y los organismos reguladores nacionales trabajan juntos para mantener actualizados todos los datos de los registros.

- Infraestimación de los resultados publicados

Debido a los retrasos de la EMA en la publicación de los resultados de los ensayos presentados por los promotores, es posible que el EU Trials Tracker no haya recogido los resultados de los ensayos que se subieron durante los últimos días del mes de septiembre de 2020. En consecuencia, algunos ensayos cuyos resultados se han publicado recientemente en el EUCTR pueden haberse contabilizado como no reportados. Según la experiencia de TranspariMED, probablemente el número de estos ensayos sea muy escaso en una cohorte de este tamaño. Asimismo, UE Trials Tracker contempla como «abiertos» o «con datos incoherentes» ensayos que, aun teniendo resultados, no se han categorizado como finalizados y/o no tienen el dato fecha de finalización. Dichos ensayos no se contabilizan como «reportados» en EU Trials Tracker ni en este informe. El número de estos ensayos es bajo respecto a la cohorte total de ensayos.

- Ensayos no registrados en el Registro Europeo de Ensayos Clínicos

Los datos de este análisis comprenden exclusivamente ensayos clínicos que se registraron en el Registro Europeo de Ensayos Clínicos. De conformidad con las normas de la UE, todos los ensayos clínicos de medicamentos en investigación ([CTIMP](#)) realizados en la Unión Europea deben inscribirse en el registro europeo y deben publicar sus resultados en un plazo de 12 meses desde la finalización del ensayo.

Otros ensayos que no incluyen fármacos, como los ensayos de productos sanitarios (p. ej. marcapasos) y tratamientos no farmacológicos (como intervenciones quirúrgicas o fisioterapia), no pueden inscribirse en el registro europeo y se inscriben en otros registros de ensayos. [Estos ensayos pueden tener más importancia médica si cabe que los ensayos con fármacos](#) y se exige que los promotores divulguen sus resultados siguiendo las [normas éticas internacionales](#). No obstante, evaluar el cumplimiento de las obligaciones de reporte de los promotores de estos ensayos no farmacológicos escapa del alcance de este informe.

Registro Español de Estudios Clínicos (REec)

Estrategia de búsqueda

Para identificar los ensayos clínicos a analizar se utilizó el motor de búsqueda del Registro Español de Estudios Clínicos (REec).

Los términos de búsqueda fueron COVID (125 resultados), COVID-19 (120 resultados), COVID19 (25 resultados:), SARS-COV2 (12 resultados), SARS COV2 (15 resultados), coronavirus (49 resultados).

Criterios de inclusión

Ensayos clínicos de la COVID-19 registrados en el REec entre el 1 de marzo de 2020 y el 30 de septiembre de 2020.

Criterios de exclusión

Ensayos clínicos registrados no centrados en la COVID-19 ni en trastornos asociados al SARS-CoV-2 y ensayos que se registraron antes de la pandemia. Dos de los ensayos estaban duplicados y se retiraron del análisis. Uno de los ensayos se retiró porque la fecha de registro fue en diciembre de 2019, antes del anuncio de la pandemia y el comienzo de los estudios clínicos.

Extracción y análisis de los datos

Los ensayos identificados incluidos se añadieron a una base de datos en Excel con las siguientes variables asociadas a cada uno de los ensayos: institución financiadora, institución receptora, suma de los fondos, tipo de financiación, título del ensayo, tipo de ensayo (de fase I, II, III o IV), objetivo de la investigación, producto o tecnología testado, etapa de la investigación (en curso, no iniciada o finalizada), fecha de autorización y número de identificación en el registro. También se registraron los detalles de la persona de contacto del ensayo (correo electrónico).

La validación de los datos se realizó por duplicado. El análisis estadístico se efectuó usando la misma base de datos de Excel.

Irene Romero (UAEM Europe) diseñó el estudio, recabó los datos, llevó a cabo el análisis y escribió el informe. Till Bruckner (TranspariMED) aportó ideas sobre el diseño del estudio y ofreció sugerencias de redacción para el informe.

Limitaciones de este estudio

- La calidad de los datos recogidos y analizados en este estudio depende de la calidad y la exactitud de la información introducida en el REec.

Un estudio previo de [Salud por Derecho](#) demuestra que la información incluida en el REec es a menudo incompleta, inexacta y/o puede estar desactualizada. Las comunicaciones vía correo electrónico con diversos investigadores confirmaron que esta limitación también aplica a los ensayos de la COVID-19 registrados en el REec.

Además, las categorías existentes en el registro solo capturan tres estados: “no iniciado”, “en marcha” y “completado”. En ocasiones, existen notas de texto libre añadidas al perfil del ensayo que a veces, no siempre, pueden proveer información adicional de las circunstancias en las que el ensayo se ha “completado”. Sin embargo, a menudo no queda claro si el ensayo “completado” finalizó según lo previsto o se suspendió o terminó antes de tiempo por alguna razón.