



LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ESPAÑA:

UN PERFIL DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS
A TRAVÉS DE SU REGISTRO.

CRÉDITOS

JUNIO 2020

DOCUMENTO ELABORADO POR SALUD POR DERECHO

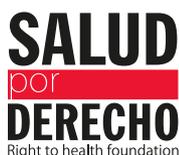
Este informe ha sido realizado por Irene Bernal y Eva Iráizoz del equipo de Acceso Medicamentos de Salud por Derecho, revisado por Vanessa López, directora ejecutiva de Salud por Derecho, y editado por Lydia Molina, responsable de Comunicación de Salud por Derecho.

AGRADECEMOS LA COLABORACIÓN DE:

María Serrano (farmacéutica) y Sara Rodríguez (farmacéutica) por su ayuda en la preparación y compleción de la base de datos.

Ancel.la Santos, Till Bruckner (fundador de TranspariMED) y Jaume Vidal (Asesor Senior en Políticas y Proyectos Europeos de Health Action International) por su participación en la revisión de este documento.

SUSCRIBEN ESTE INFORME:



Salud por Derecho es una fundación sin ánimo de lucro que defiende los derechos humanos para que todas las personas, vivan donde vivan, puedan ejercer su derecho a la salud. La organización trabaja en la promoción de un sistema global de protección social de la salud que garantice el acceso de todas las personas a unos servicios públicos de calidad y pone el foco en asegurar el acceso universal al tratamiento, prevención y cuidados del VIH/Sida para proteger los derechos de las poblaciones más vulnerables. Salud por Derecho trabaja también en iniciativas que revisen el modelo actual de innovación de los medicamentos y busca alternativas que garanticen el desarrollo y el acceso a los fármacos asequibles, eficaces y de calidad dentro y fuera de España.



ÍNDICE

LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ESPAÑA:

UN PERFIL DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS A TRAVÉS DE SU REGISTRO.

Resumen ejecutivo	04
Introducción	05
La transparencia en los ensayos clínicos	07
Análisis del registro español de estudios clínicos (REEC)	10
Propuestas de mejora del REEC	14
Recomendaciones para una investigación clínica más transparente	16
Bibliografía	17

RESUMEN EJECUTIVO

Los ensayos clínicos se encuentran en el núcleo de la investigación y el desarrollo (I+D) de terapias y medicamentos. Los resultados y los datos que de ellos se desprenden avalan la eficacia, la calidad, la seguridad y el valor añadido del fármaco o tecnología sanitaria evaluada, sustentan las decisiones de autorización y financiación, permiten ejercer la farmacovigilancia y sientan la base de otras decisiones fundamentales para la práctica clínica y el futuro de los pacientes.

Por ello, resulta de vital importancia la transparencia en cuanto al acceso a los datos y los resultados de los ensayos clínicos para llevar a cabo evaluaciones independientes y que se puedan utilizar los resultados para tomar decisiones informadas. Por el contrario, la falta de transparencia tiene consecuencias negativas directas sobre la toma de decisiones, genera duplicidades y malgasto de recursos y, en definitiva, afecta a la seguridad y el bienestar de los pacientes.

En España el Registro Español de Estudios Clínicos (REec) se puso en marcha en 2013 como una base de datos pública de acceso libre que constituye la fuente de información primaria de los ensayos clínicos que se realizan en España. En la actualidad, el REec está regulado por el Real Decreto 1090/2015 que toma como referencia la regulación europea y las recomendaciones internacionales también en términos de transparencia y acceso público a la información e incluye el requisito obligatorio de publicación de los resultados en un plazo de 12 meses una vez terminado el estudio.

A pesar de los avances, muchos estudios a nivel global alertan de la falta de transparencia, la mala calidad de los datos y del incumplimiento con la publicación de los resultados en los registros nacionales. Sin embargo, hasta la fecha, no se conoce ningún análisis del registro español. Con el fin de obtener una fotografía general de la investigación clínica en España y diagnosticar las deficiencias del actual REec en términos de transparencia y acceso a la información, este estudio presenta un análisis descriptivo y de la información contenida en los 5.251 estudios clínicos registrados en el REec desde enero de 2013 hasta septiembre de 2019.

Los principales resultados de este estudio muestran que el 41,8% del total de ensayos clínicos se encuentran finalizados y los ensayos en fase III son los más numerosos (40% del total). Por otra parte, un 35,4% de los ensayos registrados son iniciados y liderados en nuestro país. Los registros se encuentran distribuidos por toda la geografía española. Cataluña y Madrid son las que tienen la mayor concentración, por ellas pasan, aproximadamente, las tres cuartas partes de los ensayos que se realizan en España. Además, se evidencia una escasa distribución de la investigación

por áreas terapéuticas: existe una alta concentración de ensayos clínicos dirigidos a áreas como el cáncer (35%) y, sin embargo, muy baja en enfermedades infecciosas (4% en víricas y 1,9% en bacterianas y micosis), que están más desatendidas y que, en el caso concreto de la financiación comercial, son especialmente minoritarias.

El reporte de información fundamental es incompleto: 1.110 ensayos clínicos (un 21% del total) no indican ni la intervención ni el principio activo utilizado. También destaca la ausencia del dato de fecha de finalización global en 1499 ensayos (un 70% de los ensayos finalizados), lo cual imposibilita conocer si han finalizado a nivel global hace más de 12 meses y, por tanto, si están cumpliendo o no con la publicación de resultados. Respecto a la publicación de resultados: en el caso de ensayos clínicos finalizados hace más de 12 meses y con obligación de reportar se observa que, aproximadamente, un 20% (122 de 528 ensayos) no han reportado sus resultados y, por tanto, no están cumpliendo con la norma.

La información pública que muestra el REEC es valiosa y se presenta en una web sencilla, de fácil manejo y accesible para el usuario. Sin embargo, se observan algunas áreas deficientes y cuestiones que deben revisarse. En primer lugar, el registro debe recoger un conjunto de datos suficientes para cumplir con el objetivo de "servir de fuente de información relevante a cualquier persona interesada en los estudios clínicos con medicamentos" y la AEMPS debe asegurar que están completos, actualizados y que son coherentes e incorporar nuevos datos que mejoren la precisión y la utilidad de la información. En segundo lugar, la calidad del reporte de resultados debe mejorar, ampliando el apartado de resultados y homogeneizando el formato de reporte.

La falta de transparencia en lo relativo a ensayos clínicos es una pieza más del engranaje opaco que rodea a todo el sistema de innovación y desarrollo de medicamentos. Una apuesta decidida y real por la transparencia debe ir más allá de avances técnicos, trascender a todo el modelo de innovación e impregnar la política farmacéutica nacional, europea e internacional.



INTRODUCCIÓN

Los ensayos clínicos se encuentran en el núcleo de la investigación y el desarrollo (I+D) de terapias y medicamentos. Constituyen la etapa experimental fundamental para llevar a cabo la evaluación que permite que los medicamentos sean autorizados por las agencias de medicamentos reguladoras y comercializados con las garantías de eficacia y seguridad que la legislación exige para llegar finalmente a la práctica clínica en beneficio de los pacientes (1).

Los resultados y los datos que de ellos se desprenden sustentan las decisiones de autorización de nuevas terapias o nuevos usos para fármacos existentes y permiten ejercer la farmacovigilancia cuando el medicamento está comercializado. Pero no solo eso también sientan la base de otras decisiones fundamentales para la práctica clínica y el futuro de los pacientes, como la decisión sobre qué medicamentos se financian y reembolsan y, por tanto, estarán cubiertos por el sistema público de salud; o la elaboración de guías y protocolos que marcan la actuación clínica en nuestros hospitales y centros de salud. Al mismo tiempo, la investigación clínica concentra una gran cantidad de recursos económicos e implica a numerosos actores, sobre todo a los pacientes que, de manera altruista, participan en favor del avance científico.

Por todo ello, debe garantizarse que la investigación se desarrolle en un contexto de máxima transparencia y de calidad ética y científica (1). Sin embargo, durante años, muchos actores han alertado sobre la falta de transparencia en lo relativo a la publicación de los resultados de estas investigaciones y cómo esta opacidad puede sesgar el conocimiento y distorsionar la evidencia

disponible sobre las tecnologías sanitarias (2,3). Todo esto tiene consecuencias negativas directas sobre la toma de decisiones de las Administraciones y de los profesionales sanitarios, afectando finalmente la seguridad y bienestar de los pacientes. Asimismo, dificulta las evaluaciones independientes y el propio avance científico, generando duplicidades y un importante malgasto de recursos (4–6).

Por el contrario, poder acceder a la información y a los resultados de todos los ensayos clínicos, tanto positivos como negativos, contribuye a decisiones más informadas; permite compartir las evidencias evitando la repetición innecesaria de investigaciones y una mejor distribución de los recursos de investigación; mejora la eficiencia en la gestión de la financiación farmacéutica; y asegura que los efectos adversos también se conozcan para proteger la seguridad de los pacientes. En definitiva, la transparencia es una herramienta fundamental para avanzar más y mejor en la investigación biomédica, tanto en lo que respecta a acelerar el descubrimiento y desarrollo de nuevas terapias efectivas como en lo que respecta a la eficacia y seguridad de los medicamentos aprobados.

— A pesar del impulso político, ha persistido la mala calidad de los datos y la inaccesibilidad de los resultados.



Los avances en transparencia de ensayos clínicos han sido notables en los últimos años. Desde la primera década de los 2000, se han ido sucediendo importantes regulaciones, tanto en Estados Unidos como en Europa y a nivel global, que reconocen la transparencia y el derecho de la ciudadanía a acceder a los diseños de los ensayos clínicos y a sus resultados.

Fruto de estas regulaciones, los registros nacionales e internacionales se pusieron en marcha como un instrumento necesario en este ejercicio de transparencia y se estableció la obligatoriedad de hacer públicos los resultados de todos los ensayos clínicos finalizados. Sin embargo, y a pesar del impulso político, ha persistido la mala calidad de los datos y la inaccesibilidad de los resultados. Un estudio mostraba, en 2018, que más de la mitad de los ensayos clínicos registrados en Estados Unidos no tenía publicados sus resultados (7). En 2020, los mismos autores presentaban conclusiones muy similares con datos del registro europeo: solo el 40,9% de los ensayos reportaban sus resultados dentro del plazo requerido (3).

En España, siguiendo la normativa europea y las recomendaciones internacionales, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) puso en marcha, en 2013, el Registro Español de Estudios Clínicos (REec) (8). Se trata de una base de datos pública que

recoge la información básica de todos los ensayos clínicos que se realizan en España y que es una herramienta básica para la transparencia y la rendición de cuentas. Pero, para que sea de utilidad y efectiva, debe contener datos completos, actualizados y garantizar un constante y adecuado control de calidad.

En este sentido, algunas iniciativas (9–11) en Europa y Estados Unidos han ido realizando el seguimiento de los registros con el fin de alertar sobre las deficiencias que comprometen la transparencia y el acceso a la información. Hasta la fecha, no se conoce ningún análisis relativo al registro español. El presente documento presenta, por primera vez, un análisis descriptivo del REec, un diagnóstico de deficiencias y la formulación de propuestas de mejora que deben ser asumidas con urgencia por la AEMPS para garantizar que la herramienta responde a su propósito original adecuándose al Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, *“con el objetivo de impulsar y facilitar la investigación clínica con medicamentos en España, la generación de conocimiento, la transparencia, la seguridad de los participantes y la utilidad de los resultados. En definitiva, consolidar la confianza de la sociedad en la investigación y favorecer su progreso”* (1). Este análisis fue realizado con anterioridad a la crisis por la COVID-19 por lo que ofrece un acercamiento al panorama clínico en España antes de la pandemia.

LA TRANSPARENCIA EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS



La transparencia es el mejor instrumento para conocer, evidenciar, mejorar y rendir cuentas en la política pública. En el ámbito de la innovación en salud, los ensayos clínicos son la piedra angular de la investigación clínica y es imprescindible conocer tanto su diseño como desarrollo y los resultados que de ellos se deriven.

Por una parte, avalan la eficacia, la calidad, la seguridad y el valor añadido de un medicamento o tecnología sanitaria frente a otras alternativas que ya existen en el mercado. Por otra, sientan las bases de las decisiones de autorización, financiación y fijación de precios de los fármacos y de otros procesos que afectan directamente a las decisiones clínicas del día a día. Por ello, resulta de vital importancia el acceso a los datos y la transparencia para llevar a cabo evaluaciones independientes y que los médicos, pacientes y Administraciones sanitarias puedan utilizar los resultados para tomar decisiones informadas sobre los beneficios y la seguridad de los medicamentos y las tecnologías sanitarias (7) en beneficio de los pacientes.

Además, los ensayos clínicos son el núcleo del proceso de investigación y desarrollo farmacéutico (I + D) (12) y donde se concentran un buen número de recursos humanos y económicos dentro de la cadena de costes de la innovación. En este proceso participan instituciones públicas, privadas, industria, pacientes e investigadores, todos con un papel crucial que se debe reconocer en todas sus dimensiones.

España es un país importante en la realización de ensayos clínicos. En este contexto los hospitales públicos acogen una gran parte de los ensayos en los que los recursos humanos y tecnológicos propios del sistema público de salud se ponen a disposición del proceso. Sin embargo, la monetización de esos servicios y el acceso a dichos costes sigue siendo un asunto pendiente.

Asumiendo el principio de transparencia y reconociendo la participación de tantos actores, la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) recoge que los frutos de dicho esfuerzo colectivo deben estar a disposición del público y los investigadores serán responsables de la integridad y exactitud de sus informes. En este proceso, las partes aceptan las normas éticas teniendo en cuenta que se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos, o de lo contrario deben estar a la disposición del público (13) en caso de que los soliciten. En definitiva, se trata de un ejercicio fundamental para avanzar en la medicina, promover la salud de la población y cumplir con las obligaciones éticas con las personas que participan en dichos ensayos (14).

Unos de los instrumentos más esenciales, que facilitan este ejercicio de transparencia, son los registros nacionales e internacionales de ensayos clínicos que se han ido desarrollando durante las últimas dos décadas. Estos no son solo una herramienta para que pacientes e investigadores puedan conocer mejor los resultados de las investigaciones clínicas, también son el soporte desarrollado por las distintas Administraciones para supervisar y así poder trasladar a la ciudadanía una innovación eficaz y en condiciones de seguridad. El segundo elemento tiene que ver con la publicación de los resultados, ya sean positivos o negativos, tanto en los registros como en las plataformas específicas habilitadas para ello.

— Los hospitales públicos acogen una gran parte de los ensayos en los que los recursos humanos y tecnológicos propios del sistema de salud se ponen a disposición del proceso.



En mayo de 2005, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó una resolución para impulsar una plataforma que vinculase, de forma voluntaria, los diferentes registros de ensayos clínicos con el fin de garantizar un punto de acceso y de identificación único a nivel global (15). El resultado fue la puesta en marcha de la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos (ICTRP) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Poco tiempo después, publicó su primera versión sobre la cantidad mínima de información que debería aparecer en un registro para que un ensayo clínico se considerase completamente registrado (16). Recientemente, la OMS incidía en la necesidad de armonizar la recolección y la validación de los datos como punto de partida para obtener registros de calidad (17,18).

De los últimos hitos en materia de transparencia por esta institución, cabe destacar la aprobación en la 72ª Asamblea de la OMS de la Resolución para mejorar la transparencia en los mercados de medicinas, vacunas y otros productos sanitarios. En ella, se recoge de forma específica la necesidad de adoptar las medidas necesarias, cuando proceda, para ayudar a difundir los datos globales sobre los resultados de los ensayos clínicos en seres humanos —y, en el caso de que estén disponibles al público o se faciliten de forma voluntaria, los costos de esos ensayos clínicos—, así como aumentar la disponibilidad de tales datos y el acceso a ellos, independientemente de sus resultados o de si estos se utilizarán para fundamentar una solicitud de autorización de comercialización, garantizando al mismo tiempo la confidencialidad de los pacientes (19).

Estados Unidos cuenta con un registro desde el año 2000 (20) y la publicación de un sumario de resultados de los ensayos clínicos incluidos es obligatoria desde 2007. Los promotores y responsables de los ensayos clínicos de medicamentos y dispositivos aprobados por la

agencia americana de medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) cuentan con 12 meses, una vez finalizado el ensayo, para trasladar un sumario de resultados al registro americano ClinicalTrials.gov (21). La información recogida en este registro pasa por un proceso sistematizado de validación en el que se abordan las inconsistencias y que está basado en criterios de calidad bien definidos (22) para la publicación de los ensayos clínicos (23). Desde entonces, han ido surgiendo iniciativas independientes que realizan un seguimiento sobre el reporte de resultados que realizan los promotores de los ensayos clínicos y que han contribuido a mejorar el nivel de reporte como Trials Tracker (11,24), AllTrials (9) y Open Trials (10) o las acciones impulsadas desde TransparaMED y UAEM (Universities Allied for Essential Medicines) (25,26).

En el caso de Europa, el registro de ensayos clínicos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) -Clinicaltrialsregister.eu- arranca con la Directiva 2001/20/EC y la publicación del sumario de resultados es obligatoria desde el 21 julio de 2014 (27,28). Igual que en el caso americano, los resultados deben remitirse en el plazo de 12 meses tras la finalización del ensayo y hacerse públicos, excepto en el caso de los ensayos fase I no pediátricos. La norma europea aplica también a los ensayos clínicos finalizados antes de 2014, sin embargo, a diferencia del caso americano, hace referencia a los ensayos de medicamentos y deja fuera los ensayos de dispositivos médicos y otros, como los relativos a intervenciones quirúrgicas, fisioterapia o los estudios observacionales.

No obstante, los pasos en materia de transparencia ya se habían iniciado años atrás con el impulso por parte de la EMA de determinadas políticas propias (29,30). La primera de ellas, conocida como política 0043, trajo consigo el desarrollo de un marco específico para el acceso

— La propia EMA reconocía la necesidad de ahondar en la transparencia por motivos tan importantes como la gran contribución de los pacientes al conocimiento médico y el avance del proceso científico en sí mismo.

a los CSR que permitió responder mejor a las solicitudes de terceras partes y acompañarlo de las normas necesarias sobre acceso a los documentos de la EMA. La institución continuó el proceso con varias consultas a la industria, pacientes, investigadores, etc. (31) con la intención de impulsar la transparencia de forma activa y no solo a partir de peticiones de terceros. Durante ese proceso, se redefine la confidencialidad de los resultados, asumiendo que solo es aplicable sobre determinada información más sensible.

Por otra parte, la propia EMA reconocía la necesidad de ahondar en la transparencia por motivos tan importantes como la gran contribución de los pacientes al conocimiento médico y el avance del proceso científico en sí mismo, entre otros (31–33).

En 2014, concluyó el proceso de revisión de la norma de la Comisión Europea que regulaba los ensayos clínicos en Europa con la aprobación de la Reglamento (EU) 536/2014. En ella, se recoge la obligación de presentar un sumario de resultados 12 meses después de la finalización del ensayo clínico y dar acceso público a otro más extenso, conocido como el Informe del Estudio Clínico (CSR), en un plazo de 30 días desde su autorización de comercialización. Además, se dispondrán directrices para que, de manera voluntaria, los promotores puedan enviar los datos primarios del estudio (27). Posteriormente, la EMA aprobó la política 0070 asumiendo que la información que no tiene características innovadoras y forma parte del conocimiento extendido es de interés público y, por tanto, no debería considerarse comercialmente confidencial. Además, es precisa con otras informaciones administrativas, clínicas y no-clínicas cuya divulgación también es necesaria por el interés público. Al mismo tiempo, también es precisa sobre la información que puede considerarse comercialmente confidencial (12).

En términos prácticos, la puesta en marcha de esta política permite conocer los informes CSR. El segundo elemento ha sido el desarrollo de otra plataforma web de acceso público para la publicación de datos clínicos (34) que arrancó en octubre de 2016 con la publicación de dos dossieres clínicos. Desde entonces y hasta octubre de 2018, más de 3000 informes se habían hecho públicos (35). Estos avances no han estado exentos de ciertos desacuerdos resueltos por el Tribunal de Justicia de la Unión Europea que ha dado la razón a la EMA en su política de transparencia y de acceso público a los CSR (36,37).

En España, el Real Decreto 1090/2015 regula el Registro Español de Estudios Clínicos (REec), donde han de incluirse todos los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano que sean autorizados por la AEMPS, así como los estudios post-autorización de tipo observacional clasificados por esta institución ⁽¹⁾. El REec tiene la vocación de servir como elemento de transparencia a todas las partes implicadas en la investigación clínica, incluyendo a los pacientes, promotores, investigadores y gestores (38). Además, toma como referencia las recomendaciones de la OMS para la recogida de datos y, de forma explícita, señala que, en todos los casos, los promotores deberán hacer público en el REec un sumario de los resultados de las investigaciones registradas una vez concluidas y seguir las normas europeas en plazo y forma.

A pesar del impulso y la modernización de los registros de ensayos clínicos, persiste la mala calidad de los datos de los ensayos registrados y los registros son incompletos e inconsistentes en muchos casos (39), lo cual se convierte en una barrera para conocer mejor el ensayo (40). Además, el incumplir la normativa en la publicación de resultados debe ser un asunto que preocupe al regulador, que debe valorarla posibilidad de sanciones o multas a los promotores que lo incumplan. En EEUU así lo prevé la regulación (21), cuya multa puede ascender a unos 10.000 dólares por cada día de retraso en la publicación. Sin embargo, hasta la fecha, esta política no ha sido implementada (41). Merece la pena destacar la respuesta de países como Dinamarca que, recientemente, puso en marcha un sistema de recordatorios a los promotores que no cumplían con el reporte de resultados y ha advertido de que utilizará su marco legal para imponer sanciones a todos aquellos que sigan sin cumplir (42).

En definitiva, es muy importante que las medidas regulatorias y las recomendaciones que se han ido produciendo a lo largo de la última década se implementen y se haga el seguimiento estableciendo, cuando proceda, los sistemas de sanciones pertinentes por parte de las autoridades competentes, tal y como recoge el artículo 94 del Reglamento (EU) No 536/2014.

¹ Para los ensayos clínicos pediátricos el periodo de reporte se reduce a 6 meses, aunque con excepciones.

— Tres cuartas partes de los ensayos que se realizan en España pasan por centros hospitalarios de Cataluña y Madrid.

ANÁLISIS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE ESTUDIOS CLÍNICOS (REEC)

El Registro Español de Estudios Clínicos (REec) (8) es una base de datos pública, de uso libre y gratuito y accesible desde la página web de la AEMPS, y constituye la fuente de información primaria de los ensayos clínicos que se realizan en España. Para el presente estudio, se descargaron en septiembre de 2019 todos los registros contenidos en la web pública del REec conformando dos bases de datos en formato XML que posteriormente se unificaron para su explotación y análisis⁽²⁾.

Esta base de datos unificada contiene un total de 5.251 estudios clínicos, correspondientes a los registros publicados desde 2013 y hasta la fecha de búsqueda de ensayos clínicos realizados en España. De estos, el 41,8% se encuentran finalizados, el 32,7% aparecen abiertos y en proceso de reclutamiento; el 12,9% han finalizado el reclutamiento y el 12,8% están sin iniciar. Los ensayos en fase III son los más numerosos (un 40% del total), seguidos de los que se encuentran en fase II (27%) y fase I (15%)⁽³⁾. El resto corresponderían a los ensayos fase IV y los ensayos categorizados en fases intermedias.

España es el principal país promotor⁽⁴⁾ de los ensayos registrados, un 35,4% de ellos son iniciados y liderados en nuestro país. En segundo lugar, encontramos a Estados Unidos, que es promotor del 26,1% del total de ensayos realizados en España. Les siguen otros países europeos: Alemania (6,9%), Bélgica (6,5%) y Suiza (6,5%).

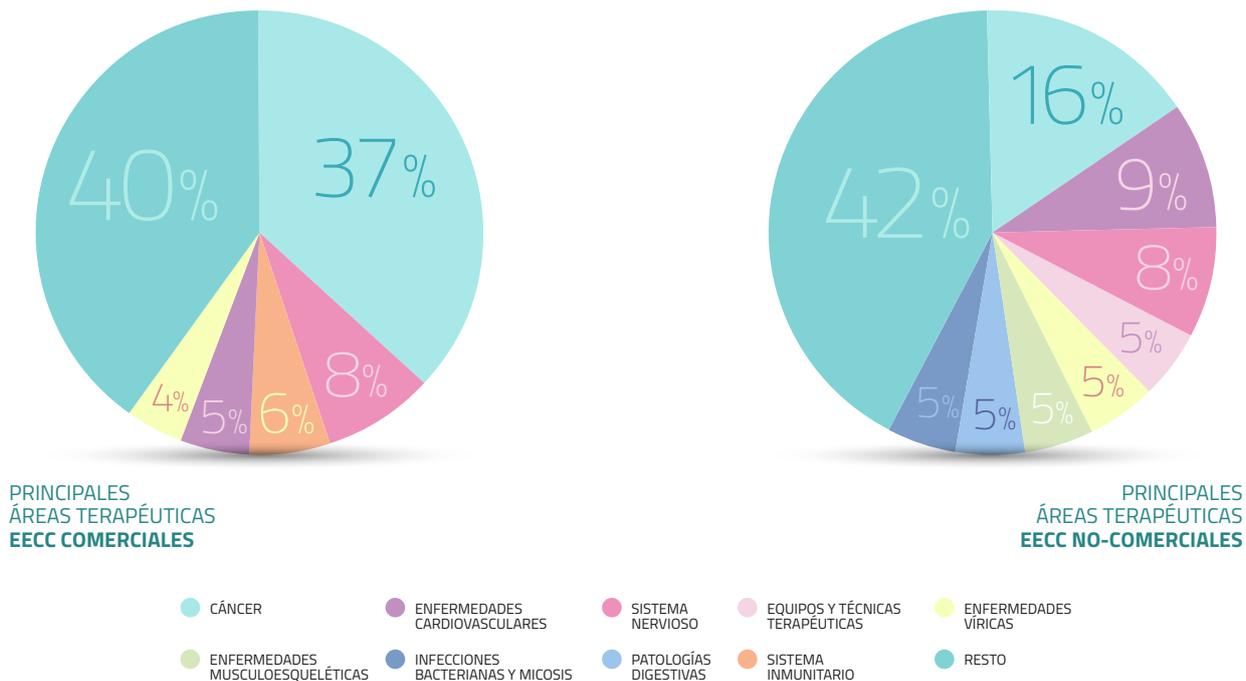
Diferencias territoriales

Los registros se encuentran distribuidos por toda la geografía española y en un mismo ensayo pueden participar varios centros situados en comunidades autónomas distintas. Esta organización territorial hace que prácticamente todas las comunidades autónomas, a excepción de la ciudad autónoma de Melilla, tengan en marcha ensayos clínicos en sus centros hospitalarios. No obstante, se observan grandes diferencias en el reparto territorial. Cataluña (3.885 ensayos registrados) y Madrid (3.713 ensayos) son las que tienen la mayor concentración. Esto quiere decir que, aproximadamente, tres cuartas partes de los ensayos que se realizan en España pasan por centros sanitarios de Cataluña y Madrid. Les siguen Andalucía (2.308 ensayos) y Comunidad Valenciana (2.172 ensayos). Otros territorios, como Extremadura o La Rioja registran 296 y 25 ensayos, respectivamente.

² Más información sobre la metodología en: <https://saludporderecho.org/wp-content/uploads/2020/06/Metodologia-EECC.pdf>

³ Los ensayos clínicos pueden clasificarse en cuatro fases: Fase I: se evalúa la seguridad y el comportamiento del fármaco en individuos sanos (menos de 100); fase II: se comprueba la eficacia y se complementan los datos de seguridad en pacientes que sufren la enfermedad de interés (entre 100 y 200); fase III) se evalúa su seguridad y eficacia en condiciones reales de uso y en comparación con las alternativas terapéuticas disponibles y son la base para la futura aprobación del fármaco (incluye desde varios cientos hasta miles de pacientes); fase IV) estudios que se realizan después de la comercialización para controlar la aparición de efectos secundarios a largo plazo o no descritos con anterioridad (farmacovigilancia).

⁴ El país promotor es el país que alberga al promotor del ensayo clínico, es decir, quien lidera y tiene la autorización y responsabilidad final del ensayo, ya sea un laboratorio farmacéutico, un centro de investigación, un hospital u otros.



Financiación

Las fuentes de financiación de los ensayos clínicos son diversas y, en España, al igual que en el resto del mundo, incluyen numerosos actores públicos y privados. Aunque, en el caso de España, la participación de los centros hospitalarios públicos es muy significativa y debe tenerse en cuenta a la hora de describir la participación en la financiación de un estudio clínico, la información actual disponible en el registro no permite cuantificar la financiación directa ni valorizar los recursos humanos y servicios aportados.

El tipo de financiación se analizó siguiendo las categorías manejadas en el Registro Europeo de Ensayos Clínicos (EudraCT): ensayos comerciales, no comerciales y de financiación mixta⁵. El análisis muestra que el 79% de los ensayos clínicos en España son comerciales, el 15% son no comerciales y el 6% responde a un tipo de financiación mixta.

En cuanto a los ensayos de tipo comercial, se observa que Novartis es la compañía que más registra: un 5,6% de estos ensayos. Le siguen Merck, Roche, Bristol-Myers Squibb (BMS), AstraZeneca, GSK, Pfizer, Bayer, Janssen y AbbVie.

Los actores no comerciales que mayor número de ensayos financian son el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y la Comisión Europea. Le siguen el Ministerio de Sanidad y algunas fundaciones privadas, como el Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, World Anti-Doping Agency, Fundació Parc Taulí, la Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica, la Fundació para la Investigació Biomèdica del Hospital Clínic San Carlos.

Áreas terapéuticas y medicamentos

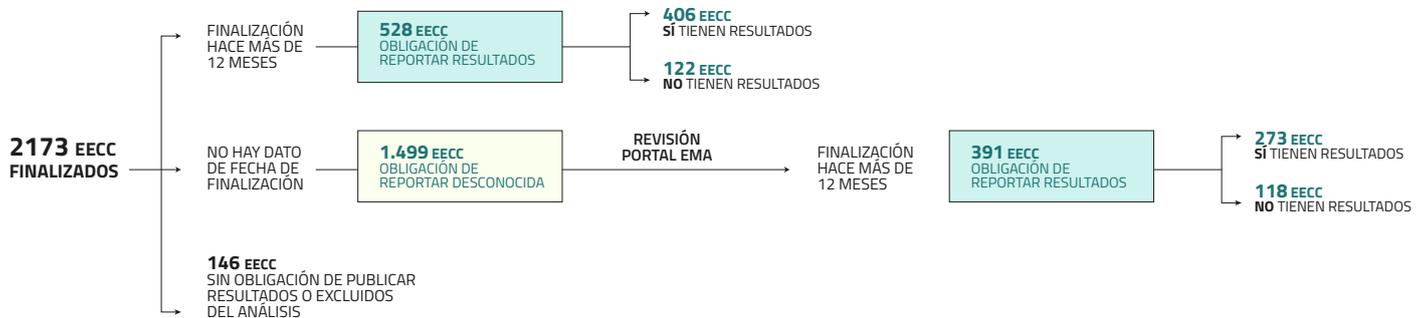
El cáncer ocupa un lugar central de la investigación clínica en España. El 35% de todos los EECC registrados en REec se dirigen a investigar terapias oncológicas. Le siguen, muy por debajo, los ensayos clínicos dirigidos a enfermedades del sistema nervioso, con un 8%; a las patologías del sistema inmunitario, con un 6%; a las patologías cardiovasculares, con un 5%; y los ensayos dirigidos hacia enfermedades víricas, con un 4%. Estas cinco áreas aglutinan el 60% de los ensayos clínicos comerciales, donde la cifra de ensayos para cáncer asciende al 37%, mientras que otras son llamativamente minoritarias, como el área de infecciones bacterianas y micosis que tan solo ocupa un 1,9% del total.

En los ensayos no comerciales se observa un mayor reparto en distintas áreas terapéuticas, en comparación con los comerciales. Sin embargo, el cáncer sigue siendo un área que despunta, con un 15,9% de ensayos no comerciales. Le siguen las áreas de patologías cardiovasculares (9,3%), del sistema nervioso (7,6%), de enfermedades víricas (5,3%), de enfermedades musculoesqueléticas (5,3%) y de patologías digestivas (5%). El área de equipos y técnicas terapéuticas, analíticas y diagnósticas, que incluye anestesia y analgesia, supone un 5,5% del total. El área de infecciones bacterianas y micosis ocupa el octavo lugar con un 4,5%.

Los medicamentos que mayor número de estudios acumulan son nivolumab (118 ensayos), pembrolizumab (115 ensayos) y paclitaxel (101 ensayos). Les siguen gemcitabina (83) y carboplatino (81). Todos ellos son agentes antitumorales. Asimismo, llama la atención encontrar 1.110 ensayos clínicos (un 21% del total) que no indican ni la intervención ni el principio activo utilizado.

⁵ Se creó la variable "tipo de financiación" y los ensayos se organizaron en tres categorías: "comerciales", ensayos cuyo financiador y promotor son empresas o compañías con fines lucrativos; "no comerciales", si el financiador y el promotor eran centros públicos o privados sin ánimo de lucro (universidades, hospitales, fundaciones, etc.); y "mixtos", cuando coexistían entidades comerciales y no comerciales como financiadores y promotores (ver metodología).

GRÁFICO 1.
RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL CUMPLIMIENTO DE LA PUBLICACIÓN DE RESULTADOS EN EL REEC (ENSAYOS CLÍNICOS FINALIZADOS). EEC, ENSAYOS CLÍNICOS.



Por otra parte, el 18% del total de los ensayos registrados en REec tienen como objetivo la investigación en enfermedades raras, predominantemente en cáncer y enfermedades hematológicas.

Publicación de resultados

Tal y como se recogía en el punto anterior y en cumplimiento del reglamento europeo de 2014 (27) y del Real Decreto de 2015 (1), los promotores de los ensayos clínicos deben subir al registro un resumen de los resultados en un plazo máximo de 12 meses desde la finalización del ensayo a nivel global. El análisis de los datos del registro español se centró también en comprobar si los promotores estaban cumpliendo adecuadamente con el reporte de resultados en tiempo y forma (gráfico 1).

Con este propósito, se excluyeron del análisis los ensayos en marcha y, de los indicados como finalizados, se quiso determinar si habían finalizado a nivel global hace más de 12 meses y, por tanto, estarían obligados a tener sus resultados publicados. En este sentido, el registro español arroja porcentajes preocupantes⁽⁶⁾. En un 70% de los finalizados (1.499 ensayos) no existe el dato de la fecha de finalización del ensayo clínico a nivel global, lo cual imposibilita realizar este seguimiento.

Sobre los ensayos finalizados que sí indican fecha de finalización global, se calcula que 528 ensayos estarían obligados a publicar sus resultados. Sin embargo, se observa que, de estos, aproximadamente un 20% no han reportado sus resultados y, por tanto, no están cumpliendo con los requisitos de publicación que exigen las normas europeas y españolas.

Para poder continuar este análisis, se consultó el registro europeo de ensayos clínicos (EudraCT) y se completó el dato de los 1.499 ensayos finalizados que no recogían la fecha de finalización global. De esta manera, se ha podido comprobar que, de estos, casi la mitad (45,2%) estaban también completados a nivel global y, por tanto, deberían tener indicada su fecha de finalización global en el registro español. Además, se observó que casi un tercio de los terminados

hace más de 12 meses no tenía sus resultados publicados en REec y, por tanto, estarían incumpliendo la norma.

Al mismo tiempo, este proceso ha permitido observar incoherencias entre el estado indicado en el registro español y el europeo para un mismo ensayo en España: algunos ensayos finalizados en España, según los datos del REec, aparecían como abiertos en el registro europeo. Esta falta de actualización hace también difícil obtener datos fiables para un seguimiento preciso.

TABLA 1.
RESUMEN DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LOS DATOS OBTENIDOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE ESTUDIOS CLÍNICOS (REEC).

	VALOR	PORCENTAJE
ESTADO		
Finalizados	2.173	41,8%
En proceso de reclutamiento	1.731	32,7%
Reclutamiento finalizado	675	12,9%
Sin iniciar	672	12,8%
FINANCIACIÓN		
Comerciales	4.134	79%
No comerciales	776	15%
Mixtos	337	6%
PRINCIPALES MEDICAMENTOS EN ESTUDIO		
Nivolumab	118	0,02%
Pembrolizumab	115	0,02%
Paclitaxel	101	0,02%
Sin información sobre principio activo o intervención	1.110	18,2%
Otras características		
ÁREAS TERAPÉUTICAS PRINCIPALES		
Cáncer	1.815	35%
Sistema nervioso	410	7,8%
ENFERMEDAD RARA	953	18,2%
TOTAL ENSAYOS REGISTRADOS	5.251	100%

⁶ Para este cálculo, se creó una nueva variable que determinaba, restando la fecha de finalización global a la fecha actual (en el momento, 01/10/19), si el ensayo había cumplido el plazo de 12 meses desde su finalización.

CONCLUSIONES DEL ANÁLISIS DE LOS DATOS

El REec constituye una herramienta de útil para el ejercicio de la transparencia y la rendición de cuentas en los ensayos clínicos de cara a pacientes y comunidad científica en España. Además, el análisis de los datos nos ha permitido obtener una fotografía general de la investigación clínica en España. Cuál es el perfil del financiador, cómo se distribuyen geográficamente los ensayos o qué medicamentos se han investigado más, son algunos de los asuntos que se han podido explorar. En el contexto actual de epidemias globales, llama la atención la escasa distribución de la investigación por áreas terapéuticas. Se observa una alta concentración en áreas como el cáncer y, sin embargo, muy baja en enfermedades infecciosas (víricas, bacterianas y micosis), que están más desatendidas y que, en el caso concreto de la financiación comercial, son especialmente minoritarias.

Al mismo tiempo, la información que contiene el REec no es del todo satisfactoria y algunos aspectos son muy mejorables. En primer lugar, podemos concluir que el REec es un registro incompleto en cuanto a reporte de información fundamental para el seguimiento de los ensayos clínicos. Esto aplica a muchos de los campos, pero destaca el caso de la fecha de finalización global. Conocer este dato es fundamental para poder comprobar el cumplimiento del reporte y publicación de los resultados. Sin embargo, muchos ensayos no lo tenían reflejado. La imposibilidad de conocer si los ensayos están finalizados a nivel global y cuándo lo han hecho dificulta el seguimiento y el propio ejercicio de rendición de cuentas por parte de la autoridad competente (43).

La segunda conclusión que se desprende es la falta de coherencia de los datos dentro del propio registro. El estado del ensayo indicado no siempre coincide con el que se recoge en cada uno de sus centros participantes. Así, podemos encontrar discrepancias como que un ensayo esté categorizado como "finalizado en España", pero uno de sus hospitales participantes continúe indicando "abierto". Lo mismo se constata con la revisión que se realizó de algunos ensayos en el registro europeo donde no siempre coincidían el estado de España en el registro europeo y el que se indicaba para el mismo ensayo en el REec.

A lo anterior, se añade que los datos son poco precisos y generan confusión en, al menos, dos elementos importantes. El primero de ellos tiene que ver con el número de pacientes. En el REec se recoge el total de pacientes esperados a nivel global, sin información sobre los pacientes esperados o participantes en España, unos datos que, por el contrario, se pueden encontrar en el registro europeo. En segundo lugar, la categorización del estado y, en concreto, de los ensayos finalizados es demasiado ambigua y abierta. A diferencia de otros registros (44), el registro español no recoge otros supuestos como, por ejemplo, si el ensayo no ha sido autorizado, si se ha suspendido, si temporalmente se ha interrumpido o si se ha terminado prematuramente.

Aunque no es obligatorio, algunos registros abren la posibilidad de recoger publicaciones relativas a los resultados de los ensayos clínicos. Si REec contara con esta posibilidad permitiría conocer información relevante publicada en revistas científicas y otros soportes sobre dicho ensayo. Por otra parte, también sería interesante enlazar la entrada del ensayo al registro europeo. En el caso de ensayos multicéntricos fuera de Europa, tampoco es posible conocer los identificadores correspondientes al resto de países. Esto dificulta conocer el estado del ensayo en otros centros y limita de manera significativa la información.

Respecto a la publicación de resultados, el campo actual permite la inserción directa de uno o varios documentos. Se observan, por lo general, documentos en PDF o Word que reportan la información de resultados en formato libre. La regulación europea obligará a presentar dichos resultados en varios formatos: un resumen en dos lenguajes -científico y lego- y un informe de resultados del ensayo clínico (CSR). Al menos, los resúmenes indicados deben estar accesibles al público (publicación activa) y es responsabilidad de las agencias nacionales competentes asegurar que esto ocurra. Sin embargo, el análisis de una muestra representativa indica que es muy frecuente que sólo haya un documento de síntesis en inglés y en lenguaje científico, lejos de cubrir la expectativa de la norma que será completamente implementada en los próximos meses.

La libertad en el formato afecta también al contenido del apartado de resultados. El análisis de la muestra permite concluir que, en la gran mayoría de los casos, los promotores del ensayo adjuntan una sinopsis extraída del informe CSR que han presentado a la EMA. Dicha sinopsis -que responde a un formulario- debe destacar de forma detallada la información relevante y más valiosa del ensayo. En la muestra analizada, sin embargo, se encuentra una gran heterogeneidad en los contenidos y, en pocos casos, se encuentran informes extensos en longitud e información detallada.

PROPUESTAS DE MEJORA DEL REEC

El registro actual es un buen punto de partida para seguir mejorando. Por ello, es importante no perder de vista los objetivos recogidos en el Real Decreto 1090/2015 (1) y asegurar que un registro que se encuentre al servicio del buen gobierno, la transparencia y la rendición de cuentas en el ámbito de la investigación clínica, respondiendo al interés público, al avance responsable de la ciencia y, al mismo tiempo, posibilite el acceso de los investigadores, los pacientes y la ciudadanía en general a una información veraz, completa y de calidad.

La información pública que muestra el REEC es valiosa y se presenta en una web sencilla, de fácil manejo y accesible para el usuario. Los campos de información que recoge cumplen, en general, con los estándares internacionales (17) y se asemejan a los encontrados en otros registros (45,46). Sin embargo, se observan algunas áreas deficientes y cuestiones que deben revisarse.

Actualización y precisión de la información.

Si la voluntad del REEC es “servir de fuente de información relevante a cualquier persona interesada en los estudios clínicos con medicamentos”, se debe garantizar que esta información sea útil. En primer lugar, el registro debe recoger un conjunto de datos suficientes para cumplir con este objetivo y, en segundo lugar, estos deben estar completos y actualizados, tarea que corresponde a los promotores (8). Para cumplir con este propósito, la AEMPS:

— Ha de asegurar que todos los campos incluidos en el registro están correctamente rellenados y actualizados por los promotores y que incluyen toda la información requerida. La AEMPS debe contactar de manera urgente con los promotores de los EECC y solicitar la actualización del registro.

— Debería ampliar la obligatoriedad de reporte de todos los datos, prestando especial atención a las fechas de finalización global⁽⁷⁾, para una correcta notificación de resultados, así como completar otras informaciones como el área de intervención y los principios activos administrados en el ensayo clínico.

— Debería incorporar nuevos datos que mejoren la precisión y la utilidad de la información. Por ejemplo, incluir el número de pacientes en España, mejorar la categorización de en qué estado se encuentran

los ensayos, vincular cada ensayo con su entrada en el registro europeo y otros registros como el ICTRP y el Clinicaltrials.gov o añadir un apartado específico para publicaciones fruto del ensayo.

— Asegurar la coherencia, la actualización constante de la información e incluir un apartado con el historial de actualizaciones de información relativa al ensayo clínico.

Mejorar el sistema de reporte de resultados.

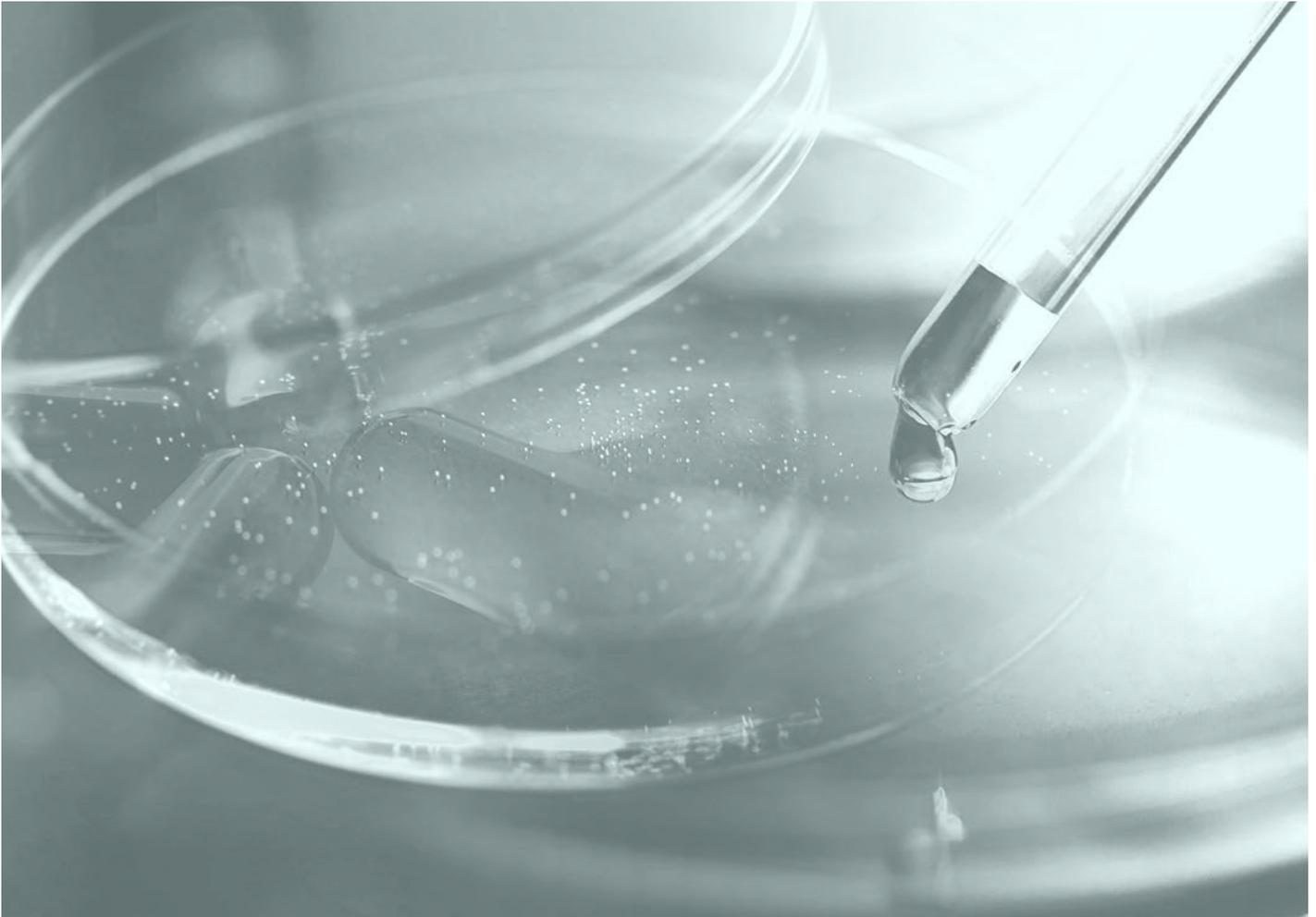
El REEC es responsable de revisar que los ensayos publicados no solo contienen información completa y actualizada, sino que, además, esta es veraz, útil y de calidad. Esta cuestión afecta especialmente al reporte de resultados, cuya calidad es necesario mejorar.

Por un lado, y en previsión de la aplicación reglamentaria pendiente, se puede ampliar el apartado de resultados de forma que incorpore los campos a rellenar en formato tabulado, incluyendo al menos el contenido definido en el reglamento 536/2014⁽⁸⁾ (27). De esta manera, los promotores podrían homogeneizar el formato de reporte respecto al registro europeo y presentar sus resultados bajo un requerimiento concreto de publicación, guiado y común para todos, y no un formato libre como hasta ahora. Parece probado que los resultados que se publican de forma tabular son más precisos y completos que los que se publican sin ningún requerimiento o guía particular (47,48).

Por otra parte, la AEMPS deberá prepararse y adecuarse a los requerimientos de implementación del reglamento europeo y al nuevo portal europeo de ensayos clínicos, adoptando planes específicos que promuevan el adecuado reporte de resultados y refuercen la transparencia.

⁷ En la actualidad, el RD en su Art. 48 solo obliga a actualizar la fecha de inicio del estudio en España, los centros participantes, la fecha del reclutamiento en España, las modificaciones sustanciales y la fecha de finalización del estudio en España.

⁸ El contenido que deben incluir los resúmenes públicos de resultados se detalla en los anexos IV y V de la Regulación (UE) No 536/2014 de ensayos clínicos para medicamentos de uso humano.



— La AEMPS deberá prepararse y adecuarse a los requerimientos de implementación de la regulación europea

Establecer mecanismos de control y seguimiento.

Si bien el promotor del estudio es el responsable de la calidad, exactitud y actualización periódica de la información, es la AEMPS la que debe verificar antes de su inclusión en el registro que los datos facilitados son completos y adecuados⁹⁾ (1).

La AEMPS debe establecer los mecanismos internos de control, seguimiento y auditoría necesarios para asegurar que la información que se recoge en el REec es veraz, actualizada y de calidad. Para todo ello, hay que contar con recursos suficientes y específicos que permitan poner en marcha el acompañamiento de los promotores en esta tarea y un adecuado sistema de vigilancia y control de calidad. Es necesario:

— Asegurar la validez y calidad de los resultados reportados en el registro. Se deben poner en marcha procedimientos rutinarios de control de la información para asegurar que los datos de los resultados publicados son completos, precisos y consistentes. Se recomiendan revisiones anuales.

— Monitorear el adecuado reporte de resultados en tiempo y forma. En caso de que los promotores no hayan reportado los resultados de sus ensayos cuando proceda, se les deberá notificar la falta de cumplimiento y exigir la subsanación. Existen evidencias que avalan el éxito de esta práctica (49).

— Desarrollar un documento de estándares en coordinación con iniciativas a nivel europeo, así como elaborar instrucciones y guías para el correcto registro de los ensayos. Estos documentos pueden anexarse fácilmente al Documento de Instrucciones de la AEMPS para la Elaboración de Ensayos Clínicos en España (50).

— Exigir el cumplimiento de la normativa a los promotores y establecer un sistema de sanciones y multas para casos de incumplimiento puntual o recurrente.

— Facilitar el apoyo de la AEMPS y poner a disposición de los promotores todos los materiales o ayudas formativas que sean precisas para solventar las posibles dificultades que se encuentren a la hora de reportar la información (28).

⁹⁾ Art. 48.2 del RD 1090/2015.

RECOMENDACIONES PARA UNA INVESTIGACIÓN CLÍNICA MÁS TRANSPARENTE

La falta de transparencia en lo relativo a ensayos clínicos es una pieza más del engranaje opaco que rodea a todo el sistema de innovación y desarrollo de medicamentos y terapias. Una apuesta decidida y real por la transparencia debe ir más allá de avances técnicos, trascender a todo el modelo de innovación e impregnar la política farmacéutica nacional, europea e internacional. En este sentido, se detallan a continuación las recomendaciones generales que deben atenderse si queremos una ciencia de calidad al servicio del interés público y que ponga en el centro a las personas.

01 Transparencia y rendición de cuentas

La transparencia y la rendición de cuentas son condiciones esenciales para el acceso de los investigadores, los clínicos, los pacientes y los decisores políticos a la evidencia de calidad científica y ética que sienta las bases de las decisiones clínicas, económicas y sociales y, en definitiva, protege y asegura el beneficio de los pacientes y el buen gobierno de la ciencia.

02 Impulsar la Resolución de Transparencia de la OMS

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 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 implementación.

03 Monetizar la aportación pública

La investigación clínica se encuentra en el núcleo de la I+D y, en ella, participan muchos actores, entre ellos las instituciones públicas. Es necesario reconocer el papel de cada uno y poner en valor la imprescindible participación de los hospitales públicos en la realización de ensayos clínicos. Esto pasa por monetizar la aportación pública en forma de financiación directa, recursos humanos, servicios e infraestructuras; poder conocer los costes reales de la investigación clínica; y actuar en favor de la transparencia, la rendición de cuentas y el buen gobierno de la I+D.

04 Atender a las prioridades de la salud de la población

La investigación clínica debe, además, atender a las prioridades de salud de la población. Es necesario reequilibrar la agenda de investigación y proteger la salud pública. Existe una preocupante falta de diversidad de las áreas terapéuticas investigadas y algunas están especialmente desatendidas, como las enfermedades infecciosas. Es urgente revisar las prioridades e invertir en líneas de investigación esenciales como el desarrollo de nuevos antibióticos, así como fomentar un mayor aprovechamiento de la ciencia desde la transparencia, compartiendo datos, evitando duplicidades y con un esfuerzo investigador que responda a las necesidades reales de salud.

05 Apostar por los ensayos clínicos independientes

Una investigación clínica de calidad debe apostar por promover ensayos clínicos independientes liderados por instituciones públicas. Es necesario ampliar los recursos y la financiación de iniciativas públicas que contribuyan a fortalecer la red pública estatal de I+D y el sistema público de salud.

06 Potenciar el Registro Español de Estudios Clínicos

El Registro Español de Estudios Clínicos es una herramienta valiosa que debe mejorar si queremos que sea útil y responda a la función para la que fue diseñada. El REec tiene el potencial de convertirse en un registro de referencia para el acceso a la información de los ensayos clínicos que acontecen en España. De lo contrario, cabe esperar que el registro europeo supla esta necesidad y el registro nacional quede relegado. Esto debe acompañarse de una adecuada inversión y la dotación de los recursos que sean necesarios para su correcto funcionamiento.

07 Adaptarse al contexto europeo

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 publicidad por parte de las Autoridades Nacionales Competentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boletín Oficial del Estado. 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 [Internet]. 2015 p. 121923-64. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-14082
2. Dwan K, Gamble C, Williamson PR, Kirkham JJ. Systematic Review of the Empirical Evidence of Study Publication Bias and Outcome Reporting Bias - An Updated Review. Vol. 8, PLoS ONE. Public Library of Science; 2013.
3. DeVito NJ, Bacon S, Goldacre B. Compliance with legal requirement to report clinical trial results on ClinicalTrials.gov: a cohort study. Lancet. 1 de febrero de 2020;395(10221):361-9.
4. Bruckner T. Clinical trial transparency. A guide for policy makers. Transparency International UK; 2017.
5. Chan AW, Song F, Vickers A, Jefferson T, Dickersin K, Gøtzsche PC, et al. Increasing value and reducing waste: Addressing inaccessible research. Lancet [Internet]. 18 de enero de 2014;383(9913):257-66. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24411650>
6. Research: increasing value, reducing waste. The Lancet series. [Internet]. The Lancet. 2014. Disponible en: <https://www.thelancet.com/series/research>
7. Ben Goldacre, Nicholas J DeVito, Carl Heneghan, Francis Irving, Seb Bacon, Jessica Fleming, et al. Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource. BMJ. 2018;
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). REEC - Registro Español de Estudios Clínicos [Internet]. Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>
9. AllTrials [Internet]. Disponible en: <https://www.alltrials.net/>
10. OpenTrials – All the Data, on All the Trials, Linked [Internet]. Disponible en: <https://opentrials.net/>
11. EU Trials Tracker [Internet]. Disponible en: <https://eu.trialstracker.net/>
12. TranspariMED, Health Action International. Clinical Trials in the European Union. A Roadmap to Greater Transparency. 2019.
13. Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. 2013. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
14. Zarin DA, Tse T, Sheehan J. The Proposed Rule for U.S. Clinical Trial Registration and Results Submission. N Engl J Med [Internet]. 8 de enero de 2015 [citado 24 de febrero de 2020];372(2):174-80. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMSr1414226>
15. Organización Mundial de la Salud (OMS). Ministerial Summit on Health Research Report by the Secretariat. WHA58.22. 2005 p. 1-7.
16. Organización Mundial de la Salud (OMS). International Standards for Clinical Trial Registries [Internet]. 2012. Disponible en: www.who.int
17. Organización Mundial de la Salud (OMS). International Standards for Clinical Trial Registries- version 3.0 [Internet]. Ginebra; 2018. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274994/9789241514743-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
18. Organización Mundial de la Salud (OMS). Joint statement on public disclosure of results from clinical trials [Internet]. 2017. Disponible en: http://www.who.int/ictrp/results/ICTRP_JointStatement_2017.pdf?ua=1
19. Organización Mundial de la Salud (OMS). Joint statement on public disclosure of results from clinical trials [Internet]. 2017. Disponible en: http://www.who.int/ictrp/results/ICTRP_JointStatement_2017.pdf?ua=1
20. U.S. National Library of Medicine. History, Policies, and Laws. ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/history#NIHReleases>
21. U.S. National Library of Medicine. FDAAA 801 and the Final Rule [Internet]. 2019. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/fdaaa>
22. ClinicalTrials.gov. Results Quality Control Review Criteria: Introduction and Overview [Internet]. 2018. Disponible en: <https://prsrinfo.clinicaltrials.gov/ResultsDetailedReviewItems.pdf>

23. CONSORT. Transparent reporting of trials [Internet]. Disponible en: <http://www.consort-statement.org/>
24. Who's sharing their clinical trial results? [Internet]. [citado 21 de abril de 2020]. Disponible en: <http://fdaa.trialstracker.net/>
25. TranspariMED [Internet]. Disponible en: <https://www.transparimed.org/>
26. Universities Allied for Essential Medicines (UAEM), TranspariMED. Clinical Trials Transparency - The role of universities in a more equitable biomedical R&D system [Internet]. [citado 22 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.altroute.com/clinicaltrials/>
27. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC Text with EEA relevance [Internet]. Official Journal of the European Union European Parliament, Council of the European Union; 2014 p. 1-76. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32014R0536>
28. Comisión Europea. Commission Guideline — Guidance on posting and publication of result-related information on clinical trials in relation to the implementation of Article 57(2) of Regulation (EC) No 726/2004 and Article 41(2) of Regulation (EC) No 1901/2006 [Internet]. 2012. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm
29. Agencia Europea del Medicamento (EMA). European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use (Policy/ 0070) [Internet]. 2019. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/10/WC500174796.pdf
30. Agencia Europea del Medicamento (EMA). European Medicines Agency policy on access to documents (Policy/ 0043) [Internet]. 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/policy/0043-european-medicines-agency-policy-access-documents_en.pdf
31. European Medicines Agency (EMA). Access to clinical-trial data and transparency Workshop report. 2012.
32. Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A, Leufkens H, Rasi G. Open clinical trial data for all? a view from regulators. *PLoS Med* [Internet]. 10 de abril de 2012;9(4):e1001202. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1001202>
33. Doshi P, Jefferson T, del Mar C. The imperative to share clinical study reports: Recommendations from the Tamiflu experience. *PLoS Med*. 2012;9(4).
34. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Clinical Data [Internet]. Disponible en: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>
35. Agencia Europea del Medicamento (EMA). CDP annual report [Internet]. 2018. Disponible en: <https://clinicaldata.ema.europa.eu>
36. Tribunal de Justicia Europeo. Judgment of the Court (Fourth Chamber) in Case C-175/18 P [Internet]. 2020. Disponible en: http://curia.europa.eu/juris/document/document_print.jsf?docid=222502&text=&dir=&doclang=EN&part=1&occ=first&mode=lst&pageIndex=0&cid=1854168
37. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Court of Justice upholds EMA's approach to transparency [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/court-justice-upholds-emas-approach-to-transparency>
38. Martínez Nieto C. Ensayos Clínicos En España. *Soc Española Farm Hosp*. 2017;25-49.
39. Viergever RF, Li K. Trends in global clinical trial registration: an analysis of numbers of registered clinical trials in different parts of the world from 2004 to 2013. *BMJ Open* [Internet]. 25 de septiembre de 2015;5(9):e008932. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/5/9/e008932>
40. Viergever RF, Karam G, Reis A, Ghersi D. The Quality of Registration of Clinical Trials: Still a Problem. Scherer RW, editor. *PLoS One* [Internet]. 10 de enero de 2014;9(1):e84727. Disponible en: www.plosone.org
41. Bruckner T. Clinical trial transparency. A guide for policy makers. European Public Health Alliance; 2017.
42. Petersen LG. Denmark to introduce sanctions for non-reporting of clinical trial results [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.transparimed.org/single-post/2020/03/10/Denmark-EudraCT-clinical-trial-regulation>
43. Updating the status of clinical trials on the EU Clinical Trial Register Brief for EU National Competent Authorities (NCAs) Overview [Internet]. [citado 21 de abril de 2020]. Disponible en: www.TranspariMED.org
44. U.S. National Library of Medicine. About the Results Database. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/results>
45. Agencia Europea del Medicamento (EMA). EU Clinical Trials Register [Internet]. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
46. U.S. National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>
47. Riveros C, Dechartres A, Perrodeau E, Haneef R, Boutron I, Ravaud P. Timing and Completeness of Trial Results Posted at *ClinicalTrials.gov* and Published in Journals. Dickersin K, editor. *PLoS Med* [Internet]. 3 de diciembre de 2013 [citado 6 de febrero de 2020];10(12):e1001566. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1001566>
48. Gyawali B, Shimokata T, Honda K, Ando Y. Reporting harms more transparently in trials of cancer drugs. *BMJ*. 2018;363.
49. Maruani A, Boutron I, Baron G, Ravaud P. Impact of sending email reminders of the legal requirement for posting results on *ClinicalTrials.gov*: cohort embedded pragmatic randomized controlled trial. *BMJ* [Internet]. 19 de septiembre de 2014;349(sep19):g5579-g5579. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g5579?tab=related#datasupp>
50. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España. Versión 11 [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf>

