

# RECOMENDACIONES PARA GENERAR UNA POLÍTICA DE ATRACCIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

Informe de la Mesa de Colaboración para la Investigación  
Clínica, Cámara de la Innovación Farmacéutica

MAYO 2024



<b>PRESENTACIÓN</b>	03
<b>INTEGRANTES</b>	04
<b>RESUMEN EJECUTIVO</b>	06
<b>1. IMPACTO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS</b>	
1.1 Impacto Económico	09
1.2 Impacto al Ecosistema de Salud	10
1.3 Impacto Para las Personas	11
<b>2. CONTEXTO GENERAL DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS</b>	
2.1 Concepto I+D y Fases de los Ensayos Clínicos	13
2.2 Proceso de Ejecución de los Ensayos Clínicos	15
<b>3. INDICADORES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS</b>	
3.1 Ensayos Clínicos Aprobados y Activos en el Mundo	19
3.2 Ensayos Clínicos Aprobados y Activos en Chile	24
3.3 Centros de Investigación Para Ejecución de Ensayos Clínicos en Chile	28
<b>4. MARCO ÉTICO-REGULATORIO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS</b>	35
<b>5. POLÍTICAS DE ATRACCIÓN EXITOSAS</b>	40
<b>6. FUTURO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN EL MUNDO</b>	44
<b>7. FACTORES DE DECISIÓN PARA LA SELECCIÓN DE PAÍSES Y CENTROS DE EJECUCIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS</b>	46
<b>8. RECOMENDACIONES</b>	47
<b>9. REFERENCIAS</b>	56

## PRESENTACIÓN

Los ensayos clínicos tienen un sinfín de beneficios para los pacientes, el sistema de salud y la economía, y es así como diferentes países han apostado a su fortalecimiento como motor clave del crecimiento en I+D, implementando políticas para propiciar su ejecución con aceleramiento de los procesos, generación de incentivos, capacidades, difusión y regulaciones cada vez más favorables.

Chile lidera el número de ensayos clínicos por millón de habitantes en Latinoamérica con 20,8 estudios y una inversión en torno a US\$ 122 millones en 2021, sin embargo, esta inversión podría quedar estancada o incluso decrecer ante las acciones que otros países están llevando de forma decidida para ser más atractivos y de esta forma capitalizar los beneficios que traen la ejecución de ensayos clínicos en un país.

Es fundamental aunar esfuerzos para construir una comunidad que impulse la adopción de elementos facilitadores y la disminución de barreras para su ejecución y es así que diferentes actores relacionados al ecosistema de investigación clínica participaron en la construcción de una política de atracción de ensayos clínicos y de forma conjunta determinaron los desafíos que deben ser abordados para aumentar el número de ensayos clínicos ejecutados en el país; de forma equitativa, con un alcance amplio del sector público y regional y con las mejores prácticas internacionales.

Es así como nace la mesa “Colaboración para la Investigación Clínica en Chile” en la cual participan activamente desde julio de 2023, representantes de la industria farmacéutica, CRO, academia, investigadores, hospitales, clínicas, servicios de salud y comités de ética, y cuyo trabajo se ve materializado en este informe de “Recomendaciones para la Generación de una Política Pública de Atracción de Ensayos Clínicos”.

Esperamos que nuevos actores se unan a esta mesa, con el fin de materializar las recomendaciones formuladas. Necesitamos generar una comunidad fuerte, sólida y comprometida para que el trabajo de fortalecimiento de la inversión en ensayos clínicos logre permear a la generación de capacidades internas y al surgimiento de iniciativas locales que permitan hacer de Chile un hub de investigación clínica para Latinoamérica.

# INTEGRANTES DE LA MESA CIF CHILE

## CRISTINA DEL PILAR AGUIRRE

Encargada de Unidad Profesionales Médicas, SEREMI de Salud Atacama

## FRANCISCA AGUIRRE

Jefe de Unidad de Ensayos Clínicos, Unidad de Docencia, Investigación y Desarrollo Profesional Profesional, Clínica Universidad de Los Andes

## IGNACIO ALFARO

Gastroenterólogo e Investigador en Hospital Regional de Concepción

## KARIN BARRIENTOS

Referente regional de acreditación y supervisión de comités éticos científicos, SEREMI de Salud región Metropolitana

## ALEJANDRA BLANCO

Presidenta ACROCHI mayo 2024

## CHRISTIAN CAGLEVIC

Oncólogo Médico, Director Científico Departamento de Investigación del Cáncer y Jefe Unidad de Estudios Clínicos (UIDO- FALP)

## FERNANDA CARVALHO

Directora Médica Merck

## LORENA FAÚNDEZ

Quality & Compliance Manager Bayer

## ALEJANDRA GARCÍA

Subdirectora de Innovación en CENS

## PABLO GARCÍA

Director General BOPAL CRO

## PAOLO GARCÉS

Ejecutivo Desarrollo Tecnológico en Salud, Corporación de Fomento de la Producción (CORFO)

## LORNA GALLEGUILLOS

Jefe de Unidad de Neuroinmunología e Investigador Principal del Centro de Ensayos Clínicos de Clínica Alemana

## RUBÉN GENNERO

Director en Hospital Clínico Dra. Eloísa Díaz en La Florida

## VERÓNICA GONZÁLEZ

Regulatory Affairs & Study Start Up Coordinator- LATAM / InTrials

## JUAN ALBERTO LECAROS

Director Observatorio de Bioética y Derecho, Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina, Facultad de Medicina Clínica Alemana U.Desarrollo

## ANDREA MALEBRÁN

Coordinadora Ejecutiva, Corporación de Investigaciones Médicas SSMSO

## INTEGRANTES DE LA MESA CIF CHILE

### HAROLD MIX

Profesor Adjunto de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile

### YASNA MORENO

Presidenta del Comité Ético Científico del Hospital Clínico Dra. Eloísa Díaz

### CARMEN GLORIA MOYANO

Director Country Head Chile SMM, AstraZeneca

### OSCAR NEGRONI

Associate Director Clinical Research, AstraZeneca

### ENRIQUE OYARZÚN

Profesor Titular Unidad de Docencia, Investigación y Extensión Profesional, Clínica Universidad de Los Andes

### ANA RODRIGUEZ CASTELLI

Jefa del Departamento de Investigación y Desarrollo para la región Sudamericana en Boehringer Ingelheim

### FRANCISCA RODRÍGUEZ

Gerenta de Innovación y Salud de la Cámara de la Innovación Farmacéutica

### TERESA RODRÍGUEZ

Sub gerente de gestión Departamento de Investigación del Cáncer y Jefe Unidad de Estudios Clínicos (UIDO-FALP)

### SOFÍA SALAS

Docente Investigadora del Centro de Bioética, Facultad de Medicina Clínica Alemana Universidad del Desarrollo

### AMARILIS SURROCA

Directora de investigación clínica en MSD Chile

### MARÍA TERESA VALENZUELA

Decana Facultad de Ciencias para El Cuidado de la Salud, Universidad San Sebastián

### SERGIO VARGAS

Profesor Titular de la Universidad de Chile. Director Grupo de Estudios Clínicos en Infectología Respiratoria, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina U. de Chile

## RESUMEN EJECUTIVO

Chile tiene la oportunidad de aumentar la inversión en investigación y desarrollo (I+D) generando los incentivos correctos para la atracción de ensayos clínicos en el país, y con esto aumentar las capacidades locales con atracción de capital humano avanzado y encadenamientos productivos que lleven al fortalecimiento de las transferencias tecnológicas del sector salud.

Este informe pone a disposición una serie de datos que muestran la posición en que se encuentra Chile en esta materia y da luces de cómo avanzar en una hoja de ruta que permita fortalecer el ecosistema de investigación clínica.

### ¿Cuáles son los principales datos?

- Los hospitales que son activos en investigación clínica mejoran la calidad de la atención, generan capacidades, data para la toma de decisión, un mejor desempeño de sus profesionales y menores tasas de mortalidad.
- Los pacientes que reciben atención en un hospital donde se realizan ensayos clínicos, tienen sobrevida más alta y menos complicaciones.
- La industria farmacéutica de innovación invirtió US\$ 122 millones de dólares en 2021 en Chile, lo que se estima equivale al 10,7% del gasto en I+D a nivel nacional y 26% del gasto del sector empresas.
- El 86% de los chilenos considera que los ensayos clínicos son importantes para el descubrimiento y desarrollo de nuevos tratamientos, sin embargo, el 58,5% de las personas participaría de un ensayo clínicos dependiendo de la información entregada.
- Actualmente existen 123 países con al menos un ensayo clínico en ejecución financiado por la industria farmacéutica, la lista la lidera Estados Unidos seguido por China, España, Francia y Reino Unido; Chile se encuentra en el lugar 31 con 408 ensayos clínicos en ejecución en mayo 2023.
- Al analizar los ensayos clínicos por millón de habitantes, Bélgica lidera seguido de Puerto Rico, Dinamarca, Israel y Hungría. Chile lidera en Latinoamérica con 20,8 ensayos clínicos por millón de habitantes.
- Entre el 2012 y 2023 se han aprobado un total de 1.107 ensayos clínicos en Chile, en donde el 95% son financiados por la industria farmacéutica. El año 2023 ha sido el año con el mayor número de estudios aprobados llegando a 127. Lo anterior representa un alza promedio de 13,5% entre 2012 y 2023.

## RESUMEN EJECUTIVO

- 306 establecimientos de salud han participado en la ejecución de ensayos clínicos desde el 2012, donde 55 centros han ejecutado más de 20 ensayos clínicos. En los últimos años, se ha evidenciado una concentración de centros que ejecutan ensayos clínicos y una participación baja de centros en regiones.
- Se evidencia una tendencia a la baja en la cantidad de hospitales públicos que ejecutan ensayos clínicos a partir del año 2015, encontrándose que solo 15 hospitales y 2 centros de atención primaria han aprobado ensayos clínicos durante el 2022 y 2023.
- Los cambios que introdujo la Ley Ricarte Soto tuvieron un impacto inicial negativo en el número total de ensayos clínicos y un cambio en su patrón con un alza en los estudios oncológicos y baja de estudios en enfermedades crónicas en áreas terapéuticas relevantes como salud mental, cardiovascular y neurología.
- Diferentes países han desarrollado políticas de atracción que han permitido posicionar a su país en términos de número de estudios realizados e inversión en I+D. Ejemplo de esto es Australia, posicionándose como uno de los principales países para la ejecución de ensayos fase I y, España que pasó de una inversión de 479 millones de euros el 2012 a 834 millones en 2022. Ambos países lograron estos cambios luego del trabajo colaborativo entre diferentes actores y la puesta en marcha de una serie de acciones para agilizar los procesos, aumentar la difusión y homologación de regulaciones.

### **Recomendaciones: ¿Cómo avanzar para el fortalecimiento de la investigación clínica en Chile?**

Este informe de recomendaciones, fruto del trabajo colaborativo de expertos de la academia, CROs, centros de investigación, servicios de salud, comités de ética y la industria, propone una serie de estrategias para posicionar al país como un destino atractivo para estudios clínicos, con los consecuentes beneficios de innovación, inversión y oportunidades en las tres áreas que impacta la investigación científica: economía, sistema de salud y pacientes.

Las principales recomendaciones incluyen:

- Aumentar la información disponible con respecto al proceso de ejecución, participación e impacto de los ensayos clínicos para la ciudadanía, pacientes y profesionales de la salud.

## RESUMEN EJECUTIVO

- Mejorar la disponibilidad de data que permita aumentar la tasa y velocidad de reclutamiento de participantes en ensayos clínicos.
- Generar indicadores con reporte semestral que permitan medir el desempeño de los ensayos clínicos en el país.
- Generar incentivos para la ejecución de ensayos clínicos en hospitales públicos y en regiones.
- Generación de capacidades en la ejecución de ensayos clínicos.
- Eficientizar los procesos de aprobación de Comités de Ética.
- Fortalecer las regulaciones necesarias para la ejecución de ensayos clínicos en el país.

La atracción de estudios clínicos es una oportunidad estratégica para el país. Implementar las recomendaciones de este informe no solo mejorará la competitividad de Chile en este ámbito, sino que también aportará beneficios sustanciales a la salud pública y la economía. Posicionar al país como un líder en investigación clínica es un paso esencial hacia un futuro de innovación y progreso sostenido.





# 1. IMPACTO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Los ensayos clínicos permiten el avance de la ciencia, generando conocimiento sobre nuevas alternativas de tratamiento, que otorgan mejor calidad de vida, mayor adherencia e incluso alternativas de cura a patologías que hoy no disponen de tratamiento. De esta manera, la ejecución de ensayos clínicos en el país genera impacto en tres grandes áreas: Economía, Sistema de Salud y Pacientes.

## 1.1 Impacto Económico

La industria farmacéutica se posiciona entre las primeras industrias del sector privado que más invierten en I+D como porcentaje del PIB en el mundo. Por ejemplo, en Reino Unido lideran la inversión, representando el 12,9% del gasto en I+D (1). Un estudio realizado en el Reino Unido estimó un impacto económico de 2,7 mil millones de libras al PIB entre el año 2018 y 2019 y la generación de 47.467 empleos de tiempo completo asociados a la ejecución de ensayos clínicos (2).

En Chile no se ha realizado una estimación detallada de la inversión en ensayos clínicos que incluya a todos los actores involucrados. El Ministerio de Ciencia, Tecnología, Conocimiento e Innovación realiza una encuesta anual de gasto y empleos en I+D que otorga cifras agregadas de la inversión de I+D en el área de salud, pero no representa todo el universo de empresas con base científica tecnológica del área de salud y farmacéutica. Los resultados de este estudio estiman que el gasto en I+D a nivel nacional de 2021 es de \$ 863.418 MM y que las empresas privadas lideran el financiamiento de la I+D con un 41,4% seguidas por el financiamiento estatal que representa un 38,2% del gasto en I+D (3).

En base a la falta de datos para estimar la inversión en ensayos clínicos en Chile, la CIF realizó un estudio en conjunto con la Agencia de la Promoción de la Inversión Extranjera en Chile (InvestChile), el cual fue ejecutado por el Centro de Encuestas y Estudios Longitudinales de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Como base del primer ejercicio de estimación de inversión en ensayos clínicos, se encuestó a las compañías socias de la CIF, las cuales representan el 90% de las compañías de innovación farmacéutica presentes en Chile. Los resultados del estudio muestran una inversión en ensayos clínicos de US\$ 122 millones en 2021, en donde el gasto en productos de investigación corresponde al 57,5%, seguido por el pago de servicios (31%) y gasto en personal, que representa un 8,1% del gasto en ensayos clínicos (4). Al comparar estos resultados con el gasto en I+D a nivel nacional, se puede observar que la industria farmacéutica de innovación financia un 10,7% del gasto en I+D a nivel nacional y 26% del gasto del sector empresas.



## 1.2 Impacto al Sistema de Salud

Los ensayos clínicos juegan un papel fundamental en el avance del conocimiento médico y en la mejora del sistema de salud, permitiendo evaluar la eficacia y seguridad de nuevos fármacos, terapias y dispositivos médicos, determinando si un tratamiento es seguro y efectivo antes de que se implemente a gran escala, lo que ayuda a evitar el uso de tratamientos ineficaces o potencialmente dañinos.

Los hospitales que son activos en investigación tienen menores tasas de mortalidad, mejor calidad de la atención y un mejor desempeño de sus profesionales de salud (5,6). Adicionalmente, los pacientes que se atienden en hospitales que realizan investigación de forma activa, tienen un mayor grado de satisfacción en el proceso de atención, mayor confianza en el equipo de profesionales y son mejor informados respecto a su condición (7).

Diferentes estudios han demostrado que los profesionales de la salud adquieren experiencia en el uso de nuevas intervenciones y en la aplicación de protocolos de investigación, lo que puede conducir a una mejora en la calidad de la atención médica y tratamientos más efectivos a sus pacientes.

Los hospitales que participan en ensayos clínicos tienden a tener sistemas de gestión de la calidad más desarrollados y una mayor capacidad para implementar prácticas de atención médica basadas en la evidencia. Esto puede conducir a una mayor eficiencia en la prestación de servicios de salud y una mejor coordinación del cuidado del paciente (8-11).

El beneficio de realizar ensayos clínicos no solo se limita a la mejora de los conocimientos médicos y su implementación en la práctica de la medicina, sino que también en la contratación y retención de profesionales de la salud en los establecimientos sanitarios, mejorando las capacidades de investigación, recolección y análisis de la data clínica, lo que podrá impactar favorablemente en su carrera y prestigio profesional (12, 13).

Por otra parte, los ensayos clínicos fomentan la colaboración entre investigadores, instituciones académicas, la industria farmacéutica y los sistemas de salud. Esta cooperación promueve la innovación y el intercambio de conocimientos, lo que beneficia a la comunidad científica en su conjunto y contribuye al avance continuo de la medicina (11).

Al entrevistar a encargados de investigación clínica en centros de salud públicos y privados, coinciden en que la ejecución de ensayos clínicos otorga más recursos a la institución; mejora la calidad de la atención; permite capacitar a otros profesionales de la salud que no participan de la investigación; contribuir en publicaciones; generar data que se continúa



utilizando una vez terminado el ensayo clínico, propicia el traslado de prácticas de los estudios a la atención médica habitual; obtener conocimiento anticipado de las nuevas terapias; realizar un seguimiento más minucioso de los pacientes y mejorar la calificación del establecimiento en los ranking y sistemas de acreditación.

Un ejemplo de lo anterior se demuestra al analizar a los investigadores principales de ensayos clínicos: los 10 investigadores principales con mayor número de ensayos clínicos ejecutados han realizado un total de 94 publicaciones en revistas indexadas entre enero del 2020 y abril del 2024 (figura 16).

### 1.3 Impacto a las Personas

Los ensayos clínicos ofrecen a los pacientes la oportunidad de acceder a tratamientos innovadores que aún no están disponibles comercialmente, mejorar sus resultados de salud y recibir una mejor calidad de atención.

Diferentes estudios han evaluado el impacto en resultados clínicos de pacientes que se atienden en hospitales que realizan ensayos clínicos (14). En oncología, se ha encontrado que los pacientes que reciben atención en hospitales académicos, donde se realizan más ensayos clínicos, tienen sobrevida más alta y menos complicaciones postoperatorias en comparación con aquellos tratados en hospitales no académicos (15-18).

Lo mismo ocurre en el caso de pacientes tratados por angina inestable en hospitales que participaban en ensayos clínicos, donde se encontró que la mortalidad de los pacientes era sustancialmente menor en comparación a los pacientes tratados en hospitales que no realizan investigación (19).

Otro de los beneficios de participar en un ensayo clínico es la optimización diagnóstica y de los controles realizados a los pacientes, lo que aumenta la probabilidad de encontrar nuevos hallazgos en pacientes que son participantes de un ensayo clínico en comparación a aquellos que no son parte de éstos, permitiendo una mejor toma de decisiones por parte del personal de salud (20).

Por otra parte, una encuesta realizada de forma anual por el National Institute for Care and Health Research del Reino Unido a niños, jóvenes y adultos participantes de ensayos clínicos, demostró que de 1.898 niños y jóvenes que contestaron la encuesta, el 92% volvería a participar de un ensayo clínico. En la encuesta dirigida a adultos, de los 30.705 participantes, el 91% volvería a ser parte de un ensayo clínico (21).



En el caso de Argentina, se analizó el grado de satisfacción de 3.115 sujetos con el proceso de consentimiento informado y con la participación en un ensayo clínico, donde el 91% de las personas clasificó la información recibida como muy buena o excelente, el 97% expresó que volvería a participar y el 98% recomendaría a otras personas ser parte de un ensayo clínico (22).

En Chile no se han publicado estudios sobre la experiencia de participantes de ensayos clínicos. Sin embargo, una encuesta realizada -a 1.216 personas- por el centro basal científico y tecnológico de excelencia de investigación en Medicina Intervencionista para Terapia Celular Avanzada y de Precisión (IMPACT, por sus siglas en inglés) que evaluó la percepción sobre los ensayos clínicos, evidenció que el 86% considera muy importante el rol de este tipo de investigación para el descubrimiento y desarrollo de nuevos tratamientos médicos; solo el 6% cree que los ensayos clínicos presentan riesgos significativos para la salud de los participantes y el 4,3%, que pueden generar efectos adversos.

Con respecto a la posibilidad de participar de un ensayo clínico, solo el 13,5% no participaría en uno bajo ninguna circunstancia y el 58,5% lo haría dependiendo de la información entregada (23).

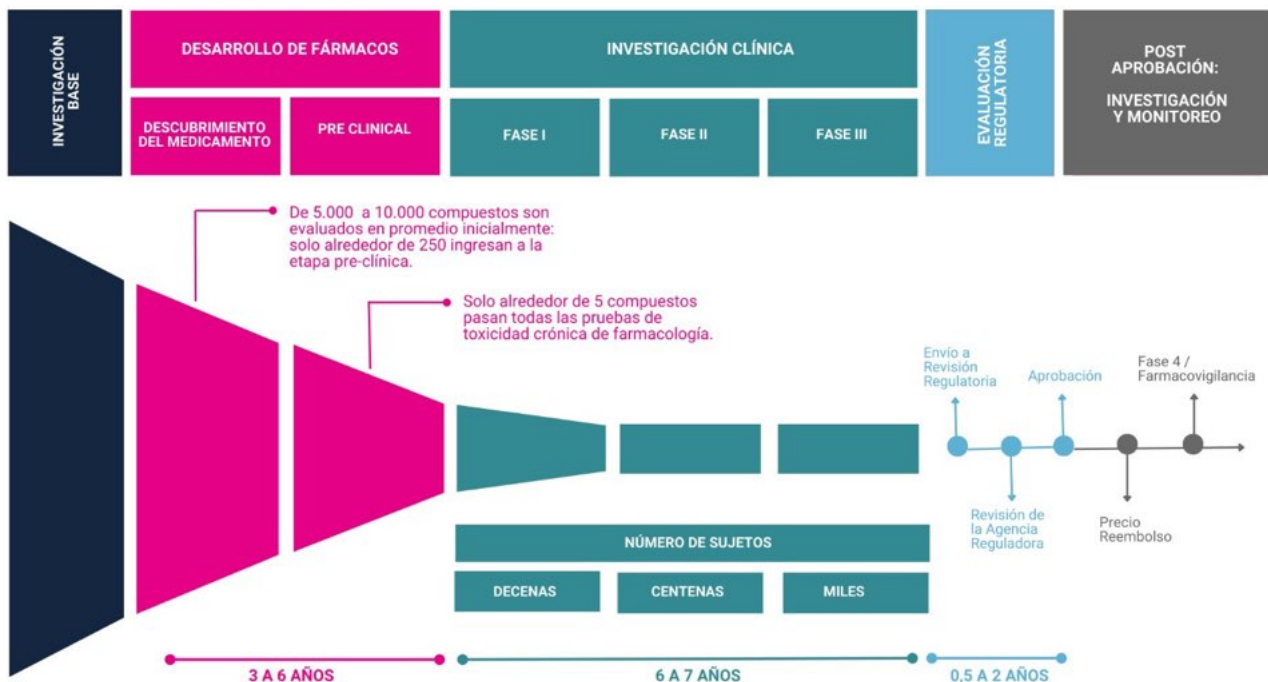
## 2. CONTEXTO GENERAL DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

### 2.1 Concepto I+D y Fases de los Ensayos

Los ensayos clínicos son estudios de investigación que buscan aumentar el conocimiento médico a través de estudios en personas voluntarias. En el caso de los ensayos clínicos aleatorizados, los participantes son asignados a diferentes grupos para recibir una o más intervenciones con el fin de evaluar la eficacia y seguridad de métodos diagnósticos, medicamentos, vacunas u otro tipo de intervenciones (24).

Dichas intervenciones son evaluadas en una serie de ensayos clínicos, en un proceso de investigación estandarizado que puede ser largo y complejo, con un promedio 10 a 15 años aproximados. Finalmente, menos del 1% de los potenciales descubrimientos se completan y obtienen aprobación regulatoria (25,26).

Figura 1: Proceso de investigación y desarrollo farmacéutico



Fuente: Adaptado de figura "Pharmaceutical R&D process del Estudio IQVIA " Benefits of a clinical research strategy for Turkey.



## **El descubrimiento de una nueva molécula tiene tres grandes etapas:**

### **Etapa 1 / Desarrollo (descubrimiento y estudios preclínicos):**

Investigación a nivel molecular para identificar blancos terapéuticos para luego ser probados con miles de compuestos y seleccionar aquellos con mejor respuesta. Luego, se procede a mejorar las moléculas para pasar a la fase preclínica, en la que se realizan pruebas de seguridad y eficacia in vitro y en animales a través de la evaluación de la toxicidad aguda, efectos biológicos y toxicidad crónica. De 250 compuestos evaluados, alrededor de 5 pasan a la siguiente etapa.

### **Etapa 2 / Clínica:**

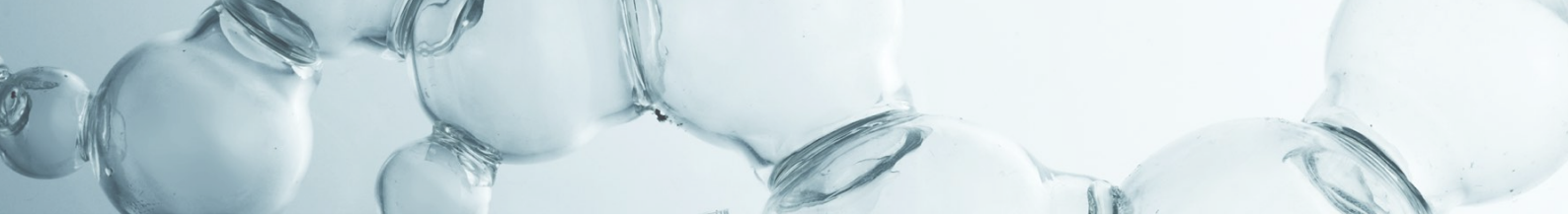
Una vez aprobada la etapa preclínica, se procede a estudios para probar la eficacia y seguridad en humanos. Para la aprobación de comercialización por parte de las entidades reguladoras de medicamentos, se debe probar éxito en las 3 fases de los ensayos clínicos.

- **Fase I:** estudios frecuentemente realizados en un grupo de menos de 100 voluntarios generalmente sanos. Sus objetivos son estudiar la farmacocinética, la farmacodinamia, la seguridad y tolerancia de los productos. Estos estudios duran 3 meses aproximadamente.
- **Fase II:** en esta fase se continúa evaluando la seguridad y tolerancia y se inicia el estudio de la eficacia del producto en pacientes que sufren la patología que se pretende tratar. Un objetivo importante en esta fase es la identificación de la dosis (dose escalation) y dura varios meses a 2 años.
- **Fase III:** busca demostrar el beneficio terapéutico y la seguridad del producto en desarrollo en un gran número de personas (1000 a 5000) en diferentes centros en el mundo. Estos estudios duran entre 1 a 4 años y representan la base para la solicitud del registro sanitario y la futura comercialización del producto.

### **Etapa 3 / Aprobación regulatoria y manufactura:**

Una vez que finaliza el estudio clínico fase III con éxito, es publicado y se solicita aprobación para la comercialización y posterior manufactura, en la cual se deben desarrollar y validar una serie de procesos relacionados con la correcta fabricación para garantizar la calidad del producto.

Adicionalmente, se realiza farmacovigilancia para evaluar efectividad y seguridad del medicamento en la población a través de una serie de evaluaciones de calidad, vigilancia de eventos adversos y, en algunos casos, estudios clínicos fase IV. Este tipo de estudios permite evaluar los beneficios del medicamento en diferentes poblaciones, la mejora del sistema de administración, dosificación, impacto en su uso en diferentes etapas de la enfermedad, resultados al utilizar el medicamento en combinación con otros o en pacientes con múltiples comorbilidades.



Cuando un laboratorio farmacéutico, investigador, universidad o empresa que está desarrollando un producto farmacéutico tiene la intención de comercialización, debe llevar a cabo un ensayo clínico para probar la eficacia y seguridad de este ante las entidades regulatorias de cada país (Instituto de Salud Pública en Chile).

El desarrollador del producto adquiere el carácter de patrocinador del estudio y tiene responsabilidades legales y financieras. Sin embargo, puede delegar en terceros la solicitud de autorización al ISP y aprobación de comités de ética, gestión de recursos humanos y financieros y/o monitoreo del estudio.

En el caso de la industria farmacéutica multinacional, existen distintas figuras en donde la compañía puede realizar las actividades de solicitud, gestión y monitoreo como, por ejemplo, solicitarlas a una empresa de investigación clínica por contrato (CRO – Clinical Research Organizations), o algunas o todas las actividades a una universidad.

Una vez obtenidas las aprobaciones correspondientes, se inicia la ejecución del estudio y se entiende que éste se encuentra activo desde que se recluta el primer paciente hasta el día de la última visita del último paciente reclutado.

La ejecución del estudio se realiza en establecimientos de salud públicos o privados y en centros de investigación establecidos para dichos fines.

Desde este punto de vista, en la ejecución de ensayos clínicos pueden coexistir múltiples actores como, por ejemplo, los laboratorios farmacéuticos, CRO, comités de ética, entidad regulatoria (Instituto de Salud Pública en Chile), investigadores, monitores, coordinador del estudio, pacientes y centros de investigación como hospitales públicos o privados y/o sitios de investigación privados que participan de todas o algunas de las actividades del proceso de investigación clínica y que en colaboración permiten asegurar la calidad del estudio.

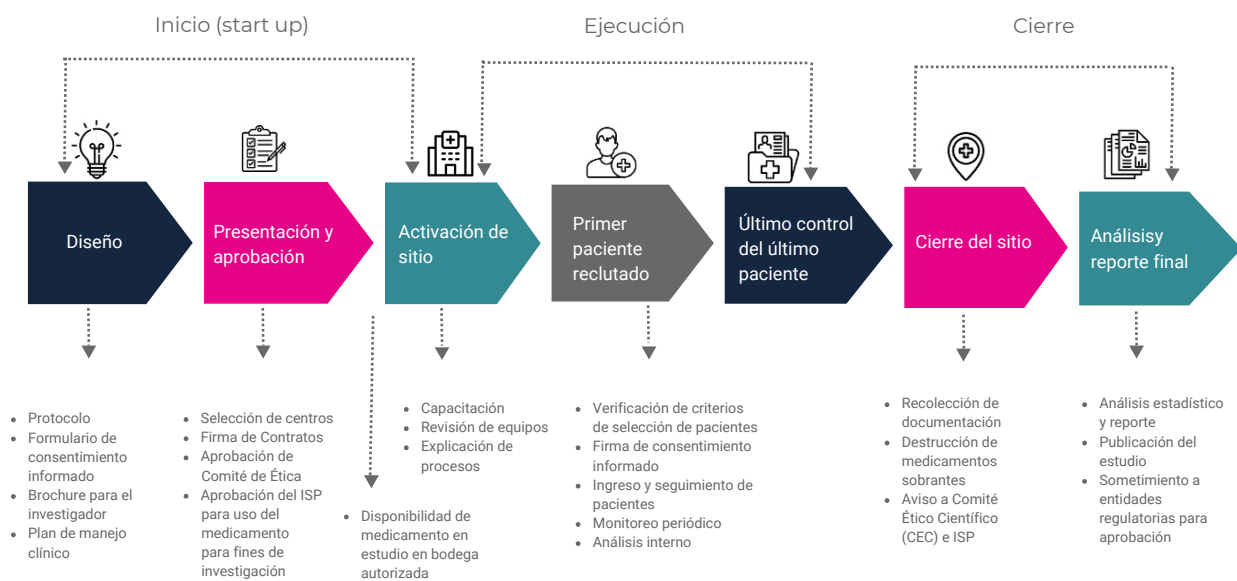
## 2.2 Proceso de Ejecución de Ensayos Clínicos

Los ensayos clínicos siguen un proceso que se puede dividir en tres etapas: inicio, ejecución y cierre (figura 2).

La etapa de inicio comprende el diseño del estudio, presentación y aprobación hasta la activación del sitio.

En el diseño se define el protocolo del estudio, el que incorpora el objetivo y alcance del ensayo clínico y es realizado por el patrocinador del estudio o a quien este encomiende su elaboración.

Figura 2. Proceso de ejecución de ensayos clínicos



Fuente: Elaboración propia

En el diseño se define el protocolo del estudio, el que incorpora el objetivo y alcance del ensayo clínico y es realizado por el patrocinador del estudio o a quien este encomiende su elaboración. Luego se realiza el documento de consentimiento informado para los participantes del estudio de acuerdo al contexto local, un manual para explicar a los investigadores los aspectos de investigación y desarrollo del medicamento que se está estudiando, y el plan de operación a implementar.

La presentación y aprobación se inicia con la selección de centros en donde se ejecutará el ensayo clínico. Para la selección es clave que el centro tenga la posibilidad de reclutar un número adecuado de participantes que cumplan los criterios de inclusión y que exista disponibilidad de información para evaluar dicho potencial de reclutamiento. Otros aspectos a considerar son la factibilidad de obtener tiempos de reclutamiento bajos, existencia de capacidades, interés y compromiso de los investigadores y experiencia en conducción de ensayos clínicos principalmente para los de fase I.

Una vez que se han seleccionado los centros, se debe solicitar la aprobación a los comités de éticas correspondientes y la aprobación para el uso del medicamento para fines de investigación. Cuando el medicamento en estudio se encuentra disponible, se pasa a la etapa siguiente con la activación de los sitios.





Uno de los principales factores para la selección de centros de investigación para ejecutar un ensayo clínico, es la posibilidad de iniciar el estudio en tiempos acotados, por lo que los tiempos de aprobación de comités de ética, de la entidad regulatoria y de firma de contratos son aspectos esenciales que deben ser potenciados.

La etapa de ejecución se inicia con la activación de los sitios, en la cual se debe capacitar a los equipos y explicar el plan de procedimientos.

Luego se inicia el reclutamiento de participantes, aspecto fundamental para el éxito de los estudios clínicos y factor clave para la selección de centros de investigación por parte de los patrocinadores de los ensayos clínicos.

La falla en la capacidad de reclutamiento de participantes es la principal razón de cierre de un centro como ejecutor, por lo que es primordial tener estrategias de reclutamiento adecuadas que permitan lograr lo comprometido en el menor tiempo posible y con alta capacidad de retención de participantes.

### 3. INDICADORES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Como se mencionó anteriormente, los ensayos clínicos deben ser aprobados por un comité de ética y requieren adicionalmente de la aprobación del uso provisorio del medicamento con fines de investigación por parte de la entidad regulatoria del país.

Una vez que el ensayo clínico obtiene las aprobaciones, este se empieza a ejecutar en los centros de investigación aprobados, cuando se recluta el primer paciente del estudio, este cambia su estatus de aprobado a estudio activo.

Es relevante diferenciar estos conceptos, ya que existen estudios aprobados que nunca llegan activarse por diferentes razones que no serán analizadas y, adicionalmente, la aprobación es registrada solo una vez en la base de datos publica del ISP. Al contrario, un estudio activo puede mantenerse de esta forma por años dependiendo del área terapéutica en la cual se esté evaluando la tecnología.

En este informe se utilizarán tres términos para el análisis de la información:

- Estudio aprobado, como aquel que obtuvo las aprobaciones del ISP y Comités de Ética, pero que aún no inicia su ejecución en los centros de investigación.
- Estudio en ejecución, aquel que inició el proceso de activación de los centros de investigación para el trabajo de reclutamiento de pacientes.
- Estudio activo, el cual se caracteriza por estar en ejecución y ya haber reclutado al menos el primer paciente.

En Chile solo se tiene información pública válida para los ensayos clínicos aprobados por año, con detalle del nombre del estudio, solicitante de la aprobación, patrocinador, tecnologías evaluadas, área terapéutica, fase, comités de ética que aprobaron el estudio, centros en donde este será ejecutado y nombre de los principales investigadores.

Dicha base de datos tiene algunas complejidades para su análisis debido a que los nombres de los comités de ética, centros e investigadores no están homologados y, por otra parte, no incorpora información con respecto a los tiempos de aprobación, pacientes reclutados en cada estudio y fechas de cierre.

Adicionalmente, ClinicalTrials.gov pone a disposición una base de datos abierta de ensayos clínicos en curso y completados, financiados por el gobierno de los Estados Unidos y por la industria farmacéutica y médica en todo el mundo. En este contexto, la información detallada en el presente informe es principalmente analizada a partir de ambas base de datos.

### 3.1 Ensayos Clínicos Aprobados y Activos en el Mundo

En 2023 se iniciaron 4.873 ensayos clínicos fase I, II y III a nivel mundial (figura 3), de los cuales las áreas terapéuticas de oncología, inmunología, metabólicas y neurología representan el 79% de los estudios iniciados.

A su vez, la terapia génica y celular ha aumentado en un 25% en estudios oncológicos; las investigaciones sobre obesidad han aumentado en un 68% entre el 2022 y 2023, y se han duplicado comparado a las cifras que existían hace 5 años (27).

Figura 3: N° total de ensayos clínicos iniciados por fase en el mundo, 2014-2023



Fuente: IQVIA. Global Trends in R&D 2024: Activity, Productivity, and Enablers

Globalmente, a septiembre de 2023, había 26.911 ensayos clínicos activos fase I, II y III de medicamentos, dispositivos, suplementos alimenticios, radioterapia y tratamientos conductuales. De ellos, el 57% son financiados por universidades, hospitales u organizaciones relacionadas, y el 36% por la industria farmacéutica (tabla 1).



Tabla 1: Número de ensayos clínicos a nivel mundial para todas las intervenciones\* por fase y tipo de financiador, septiembre 2023

Fases/Financiador	Industria	Gobiernos	Investigadores, universidades, hospitales	En colaboración	Total
Fase I temprana	101	42	1.086	3	1.232
Fase I	4.292	480	4.170	59	9.001
Fase II	2.770	658	7.626	201	11.255
Fase III	2.651	206	2.420	146	5.423
Total	9.814 (36%)	1.386 (5%)	15.302 (57%)	409 (2%)	26.911

Fuente: Clinicaltrials.gov

\* Medicamentos, dispositivos, suplementos alimenticios, radioterapia y tratamientos conductuales

Al evaluar el número de ensayos clínicos activos específicos de medicamentos de síntesis química, biológicos y terapia génica, el porcentaje financiado por la industria aumenta a 40% y su contribución llega a un 54% en el caso de los ensayos clínicos fase III (tabla 2).

Tabla 2: Número de ensayos clínicos a nivel mundial de medicamentos\* por fase y tipo de financiador, septiembre 2023

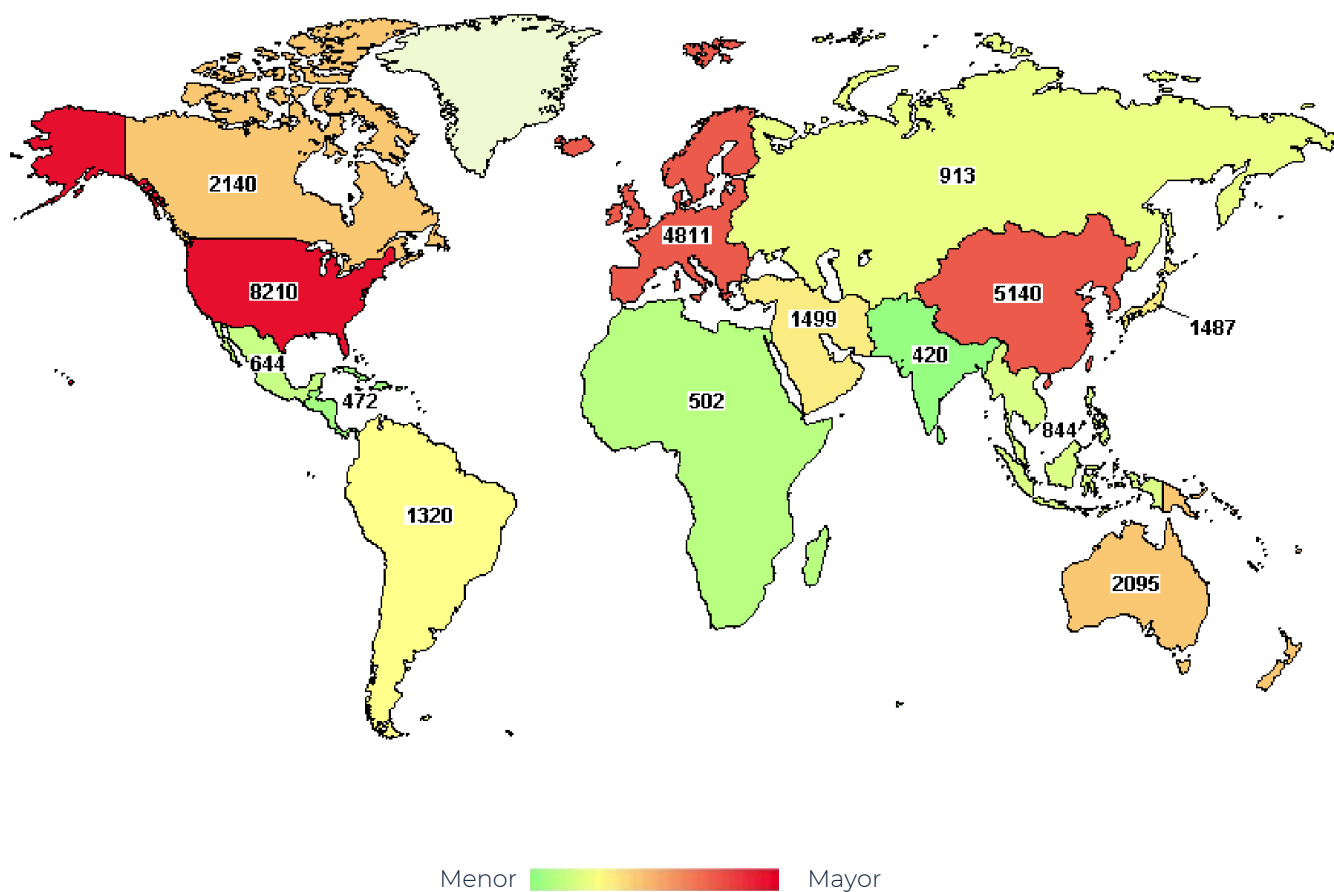
Fases/Financiador	Industria	Gobiernos	Investigadores, universidades, hospitales	En colaboración	Total
Fase I temprana	87	29	839	2	957
Fase I	4.250	355	3.611	48	8.264
Fase II	2.707	485	6.470	167	9.829
Fase III	2.600	153	1.940	104	4.797
Total	9.644	1.022	12.860	321	23.847

Fuente: Clinicaltrials.gov

Actualmente existen 123 países con al menos un ensayo clínico en ejecución financiado por la industria. Estados Unidos lidera el número de estudios en el mundo, seguido por China, España, Francia y Reino Unido. Chile se encuentra en el lugar 31 con 408 ensayos clínicos en ejecución en mayo 2023 (figura 4 y tabla 3).



Figura 4: Localización geográfica de los ensayos clínicos fase 1, 2 y 3 en proceso de ejecución que son patrocinados por la industria



El color indica el número de ensayos clínicos en la región

Fuente: *Clinicaltrials.gov* (mayo 2024, filtro: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Phase 1, 2, 3 | Industry)

Tabla 3: Países con mayor número de ensayos clínicos en ejecución en total, enfermedades de salud mental y metabólicas, financiados por la industria

Posición	País	Nº Total	País	Nº Salud mental	País	Nº Metabólicas
1	Estados Unidos	8.210	Estados Unidos	369	Estados Unidos	499
2	China	3.252	Reino Unido	97	Reino Unido	179
3	España	2.722	Canadá	90	Canadá	178
4	Francia	2.339	España	81	Alemania	165
5	Reino Unido	2.257	Alemania	73	España	152
6	Alemania	2.147	Australia	67	China	136
7	Canadá	2.142	Francia	64	Italia	130
8	Italia	2.046	Italia	60	Australia	123
9	Australia	2.014	Países Bajos	58	Francia	117
10	Corea del Sur	1.721	Polonia	52	Países Bajos	109
11	Polonia	1.606	China	36	Polonia	95
12	Japón	1.488	Japón	35	Japón	94
13	Bélgica	1.346	Corea del Sur	31	Corea del Sur	77
14	Países Bajos	1.239	Suecia	30	Bélgica	74
15	Taiwán	1.143	Brasil	29	Brasil	68
16	Israel	999	Bulgaria	28	Israel	62
17	Brasil	895	Bélgica	26	Taiwán	57
18	Hungría	849	Argentina	24	Argentina	55
19	Turquía	827	Hungría	17	Suecia	55
20	Argentina	795	Taiwán	17	Turquía	52
21	Austria	673	Dinamarca	15	Dinamarca	50
22	Rusia	670	Puerto Rico	15	México	50
23	Dinamarca	645	Suiza	15	Grecia	46
24	México	644	México	13	Hungría	46
25	Grecia	614	Portugal	13	India	40
26	Suecia	561	Rusia	12	Puerto Rico	40
27	Suiza	514	Turquía	12	Portugal	37
28	Bulgaria	489	Austria	10	Nueva Zelanda	32
29	Portugal	477	Nueva Zelanda	10	Austria	31
30	Rumania	444	Ucrania	9	Noruega	28
31	Chile	408	Grecia	8	Bulgaria	24
32	Sudáfrica	408	Israel	8	Sudáfrica	24
33	India	398	Rumania	8	Rumania	21
34	Nueva Zelanda	387	Noruega	7	Rusia	20
35	Singapur	383	Sudáfrica	6	Suiza	20
36	Puerto Rico	362	Chile	5	Tailandia	9
37	Tailandia	352	Singapur	5	Ucrania	8
38	Ucrania	345	India	1	Singapur	6
39	Noruega	308	Tailandia	1	Chile	5

Fuente: Clinicaltrials.gov (mayo 2024, filtro: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Enrolling by Invitation Studies | Interventional Studies | Phase 1, 2, 3 | Industry)

Tabla 4: Países con mayor número de ensayos clínicos en ejecución en total, enfermedades salud mental y enfermedades metabólicas por millón de habitantes, financiados por la industria.

Posición	País	Total	País	Salud Mental	País	Metabólicas
1	Bélgica	115,2	Puerto Rico	4,7	Puerto Rico	12,4
2	Puerto Rico	112,4	Bulgaria	4,3	Dinamarca	8,5
3	Dinamarca	109,3	Países Bajos	3,3	Israel	6,5
4	Israel	104,5	Suecia	2,9	Bélgica	6,3
5	Hungría	88,0	Australia	2,6	Nueva Zelanda	6,2
6	Australia	77,4	Dinamarca	2,5	Países Bajos	6,2
7	Bulgaria	75,6	Canadá	2,3	Suecia	5,2
8	Nueva Zelanda	75,5	Bélgica	2,2	Noruega	5,1
9	Austria	74,4	Nueva Zelanda	2,0	Hungría	4,8
10	Países Bajos	70,0	Hungría	1,8	Australia	4,7
11	Singapur	67,9	Suiza	1,7	Canadá	4,6
12	Grecia	58,9	España	1,7	Grecia	4,4
13	Suiza	58,6	Reino Unido	1,4	Bulgaria	3,7
14	España	57,0	Polonia	1,4	Portugal	3,6
15	Noruega	56,4	Noruega	1,3	Austria	3,4
16	Canadá	55,0	Portugal	1,2	España	3,2
17	Suecia	53,5	Estados Unidos	1,1	Reino Unido	2,7
18	Taiwán	48,5	Austria	1,1	Polonia	2,6
19	Portugal	45,8	Italia	1,0	Taiwán	2,4
20	Polonia	43,6	Francia	0,9	Suiza	2,3
21	Italia	34,7	Singapur	0,9	Italia	2,2
22	Francia	34,4	Alemania	0,9	Alemania	2,0
23	Reino Unido	33,7	Israel	0,8	Francia	1,7
24	Corea del Sur	33,3	Grecia	0,8	Estados Unidos	1,5
25	Alemania	25,6	Taiwán	0,7	Corea del Sur	1,5
26	Estados Unidos	24,6	Corea del Sur	0,6	Argentina	1,2
27	Rumania	23,3	Argentina	0,5	Rumania	1,1
28	Chile	20,8	Rumania	0,4	Singapur	1,1
29	Argentina	17,2	Japón	0,3	Japón	0,8
30	Japón	11,9	Chile	0,3	Turquía	0,6
31	Turquía	9,7	Ucrania	0,2	Sudáfrica	0,4
32	Ucrania	9,1	Turquía	0,1	México	0,4
33	Sudáfrica	6,8	Brasil	0,1	Brasil	0,3
34	México	5,1	México	0,1	Chile	0,3
35	Tailandia	4,9	Sudáfrica	0,1	Ucrania	0,2
36	Rusia	4,6	Rusia	0,1	Rusia	0,1
37	Brasil	4,2	China	0,0	Tailandia	0,1
38	China	2,3	Tailandia	0,0	China	0,1
39	India	0,3	India	0,0	India	0,0

Fuente: *Clinicaltrials.gov* (mayo 2024, filtro: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Phase 1, 2, 3 | Industry) y Banco Mundial, población 2022

Al analizar el número de ensayos clínicos por millón de habitantes, Bélgica lidera seguido de Puerto Rico, Dinamarca, Israel y Hungría. En el caso de Chile, hay 20,8 ensayos clínicos en ejecución por millón de habitantes, encontrándose en la posición 28. No obstante, esta situación cambia cuando se consideran los ensayos clínicos en salud mental y en enfermedades metabólicas (tabla 4).

## 3.2 Ensayos Clínicos Aprobados y Activos en Chile

Chile es el cuarto país de Latinoamérica con el mayor número de ensayos clínicos financiados por la industria que se encuentran en ejecución, después de Brasil, Argentina y México (tabla 3). Sin embargo, lidera el número de ensayos clínicos por millón de habitantes en Latinoamérica, seguido de Argentina, Panamá, Costa Rica y Colombia. Al analizar su posición en ensayos clínicos en salud mental y enfermedades metabólicas, esta cae al segundo y quinto lugar respectivamente (tabla 5).

Tabla 5: Número de ensayos clínicos en ejecución por millón de habitantes en Latinoamérica.

Posición	País	Total	País	Salud Mental	País	Metabólicas
1	Chile	20,8	Argentina	0,5	Argentina	1,2
2	Argentina	17,2	Chile	0,3	México	0,4
3	Panamá	8,6	Panamá	0,2	Brasil	0,3
4	Costa Rica	6,6	Colombia	0,2	Paraguay	0,3
5	Colombia	5,3	Brasil	0,1	Chile	0,3
6	México	5,1	México	0,1	Panamá	0,2
7	Perú	4,5	Costa Rica	0,0	Colombia	0,2
8	Brasil	4,2	Perú	0,0	Costa Rica	0,2
9	Guatemala	3,1	Guatemala	0,0	Guatemala	0,2
10	Rep. Dominicana	1,3	Rep. Dominicana	0,0	Rep. Dominicana	0,1
11	Honduras	1,0	Honduras	0,0	Perú	0,1
12	El Salvador	0,6	El Salvador	0,0	Honduras	0,0
13	Paraguay	0,3	Paraguay	0,0	El Salvador	0,0
14	Uruguay	0,3	Cuba	0,0	Cuba	0,0
15	Cuba	0,3	Haití	0,0	Haití	0,0
16	Haití	0,2	Nicaragua	0,0	Nicaragua	0,0
17	Nicaragua	0,1	Ecuador	0,0	Ecuador	0,0
18	Bolivia	0,1	Bolivia	0,0	Bolivia	0,0
19	Venezuela	0,0	Venezuela	0,0	Venezuela	0,0
20	Ecuador	0,0	Uruguay	0,0	Uruguay	0,0

Fuente: Clinicaltrials.gov (mayo 2024, filtro: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Phase 1, 2, 3 | Industry) y Banco Mundial, población 2022





En Chile, entre los años 2012 y 2023 se aprobaron un total de 1.107 estudios, de estos el 95 % fueron patrocinados por la industria farmacéutica, el 5% restante corresponde a estudios patrocinados por universidades, institutos de investigación nacionales e internacionales, un investigador particular y la subsecretaría de salud pública.

Tabla 6: Ensayos en Chile según fuente patrocinadora y fases 2012 - 2023

	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV	Total
<b>Patrocinados por la Industria</b>	31	262	727	35	1.055
<b>NO Patrocinados por la Industria</b>	2	18	27	5	52
<b>TOTAL</b>	33	280	754	40	1.107

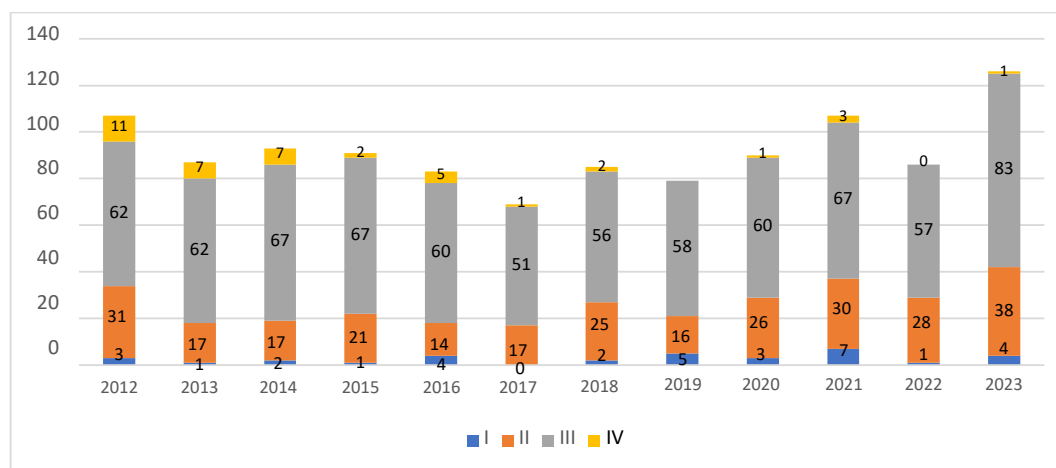
Fuente: Información solicitada por ley de transparencia por la Cámara de Innovación Farmacéutica a Instituto de Salud Pública de Chile, recibida en abril del 2024.

En el 2023 el ISP aprobó la ejecución de 127 ensayos clínicos de Fase I a Fase IV, donde el 66% de los estudios aprobados fueron de fase III, lo que representa 3 veces la proporción de ensayos clínicos fase III iniciados a nivel global (20%).

El 30% corresponde a estudios de fase II, similar a la proporción mundial (40%) y solo 3% fueron estudios de Fase I, evidenciando el potencial de crecimiento que tiene Chile para esta fase, ya que el 40% de los estudios a nivel global son en fase I (Figura 3 y 5).

La baja proporción de ensayos clínicos fase I pudiera estar explicada por la necesidad de mayor infraestructura, mayor tiempo de dedicación de los investigadores, tiempos acotados para su inicio y las dificultades existentes desde el ámbito regulatorio y de disponibilidad de fondos públicos para el desarrollo de nuevas moléculas en el ámbito académico que puedan ser probadas en el país.

Figura 5. Evolución aprobación de ensayos clínicos por fase en Chile

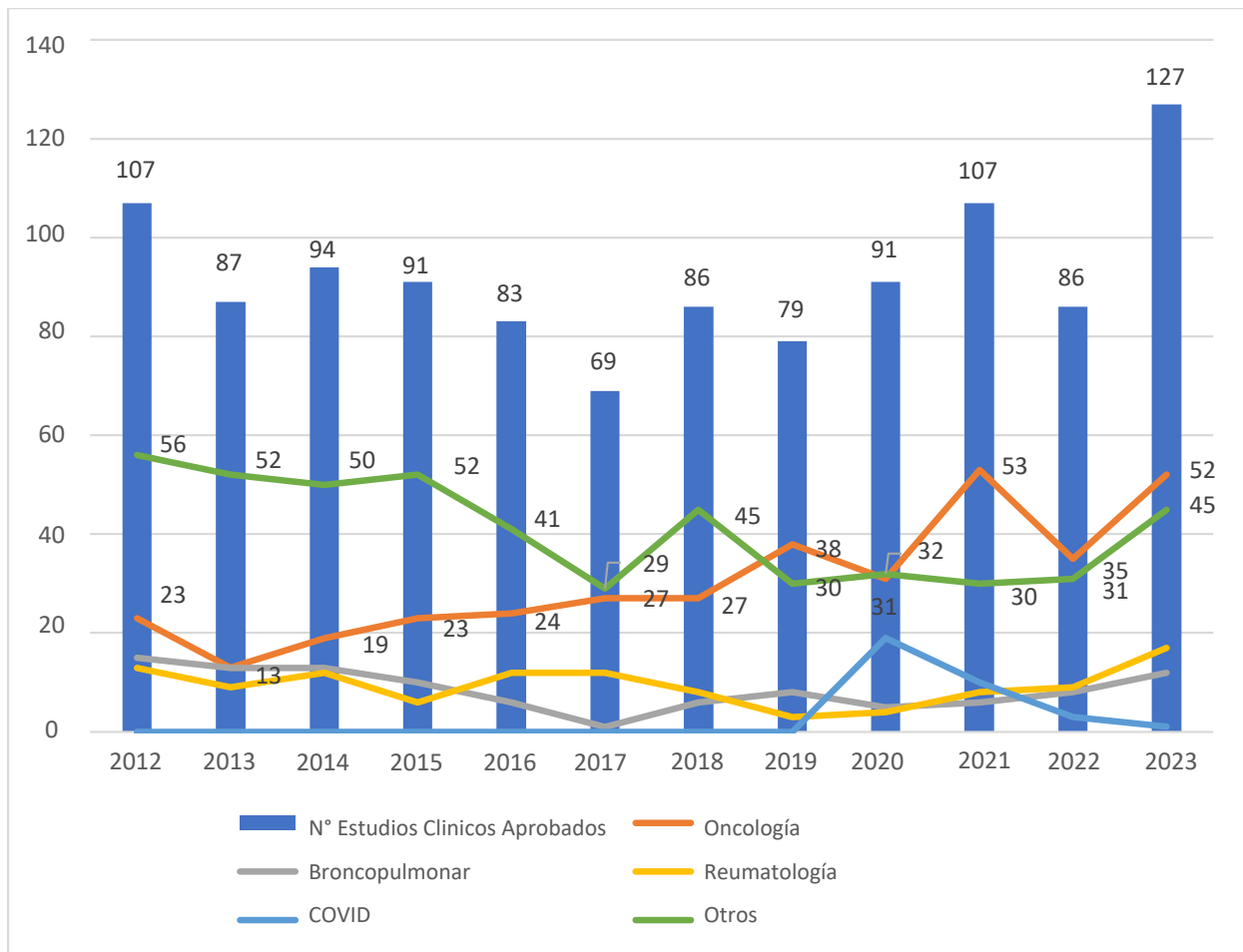


Fuente: Información solicitada por ley de transparencia por la Cámara de Innovación Farmacéutica al Instituto de Salud Pública de Chile, recibida en abril del 2024.



Respecto de las áreas terapéuticas de los ensayos clínicos, oncología lidera el número de ensayos clínicos totales desde 2019 con un alza promedio de 13,5% entre 2012 y 2023, la cual fue más pronunciada entre 2020 y 2021 (figura 6).

Figura 6. Evolución aprobación de ensayos clínicos por área terapéutica

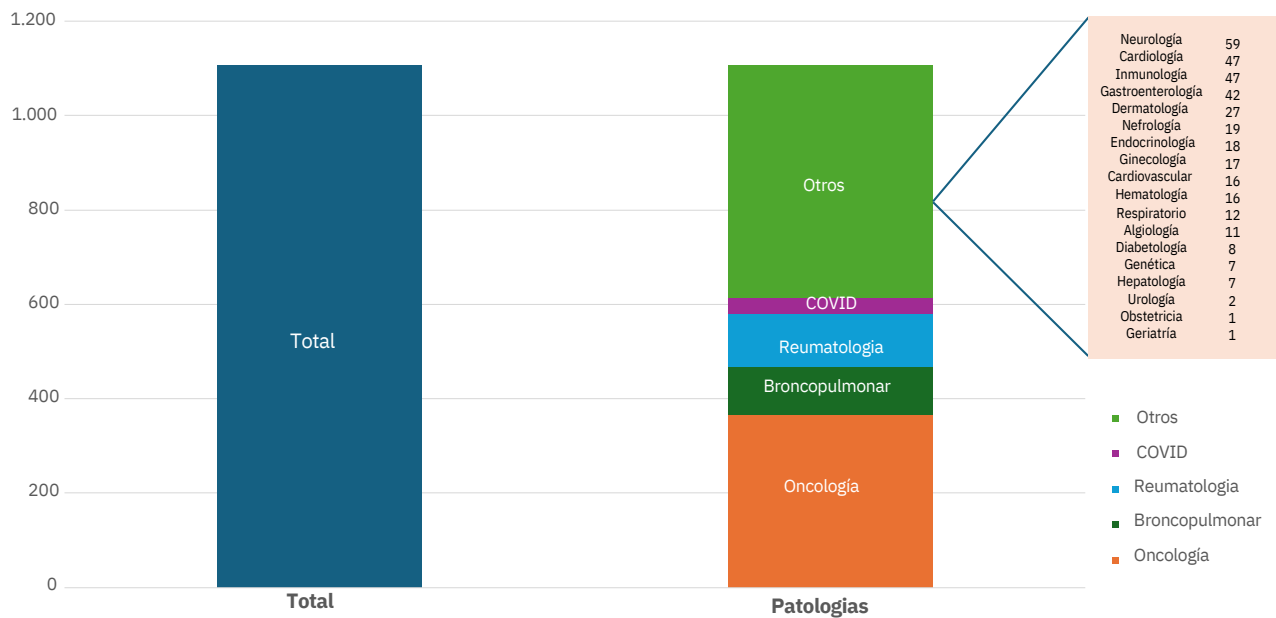


Fuente: Información solicitada por ley de transparencia por la Cámara de Innovación Farmacéutica al Instituto de Salud Pública de Chile, recibida en abril del 2024.

Entre 2012 y 2023 el mayor número de estudios aprobados fueron los oncológicos (38%), seguido por broncopulmonares (10%), reumatología (10%), y otros (infectología (6%), inmunología (5%), gastroenterología (5%), neurología (4%).



Figura 7. Ensayos clínicos aprobados por área terapéutica



Fuente: Información solicitada por ley de transparencia por la Cámara de Innovación Farmacéutica al Instituto de Salud Pública de Chile, recibida en abril del 2024.



### 3.3 Centros para la Ejecución de Ensayos en Chile

La red de atención de salud en Chile se organiza a través de centros públicos y privados. En cuanto a la red pública, está operada a través de 29 Servicios de Salud descentralizados, con personalidad jurídica y patrimonio propio, sometidos a la supervigilancia del Ministerio de Salud y coordinados por la Subsecretaría de Redes Asistenciales.

Cada Servicio de Salud está constituido por establecimientos de atención primaria, secundaria y terciaria de salud y, adicionalmente, establecimientos privados con convenio con el sector público.

En el nivel primario de atención hay 2.654 establecimientos pertenecientes al SNS; en el nivel secundario, 169 establecimientos, lo que corresponde al 25% de los establecimientos de atención secundaria pública y privada. Por último, el SNS tiene 95 establecimientos de atención terciaria, correspondiendo al 57% de todos los hospitales públicos y privados del país (28).

La Secretaría Regional Ministerial de Salud y el Instituto de Salud Pública son los encargados de otorgar autorización de instalación y funcionamiento de centros de investigación clínica y el ISP es la entidad regulatoria responsable de realizar inspecciones para verificar el cumplimiento de la autorización y de las Buenas Prácticas Clínicas con una fiscalización oficial de documentos, instalaciones, registros y otros relacionados con el estudio (29).

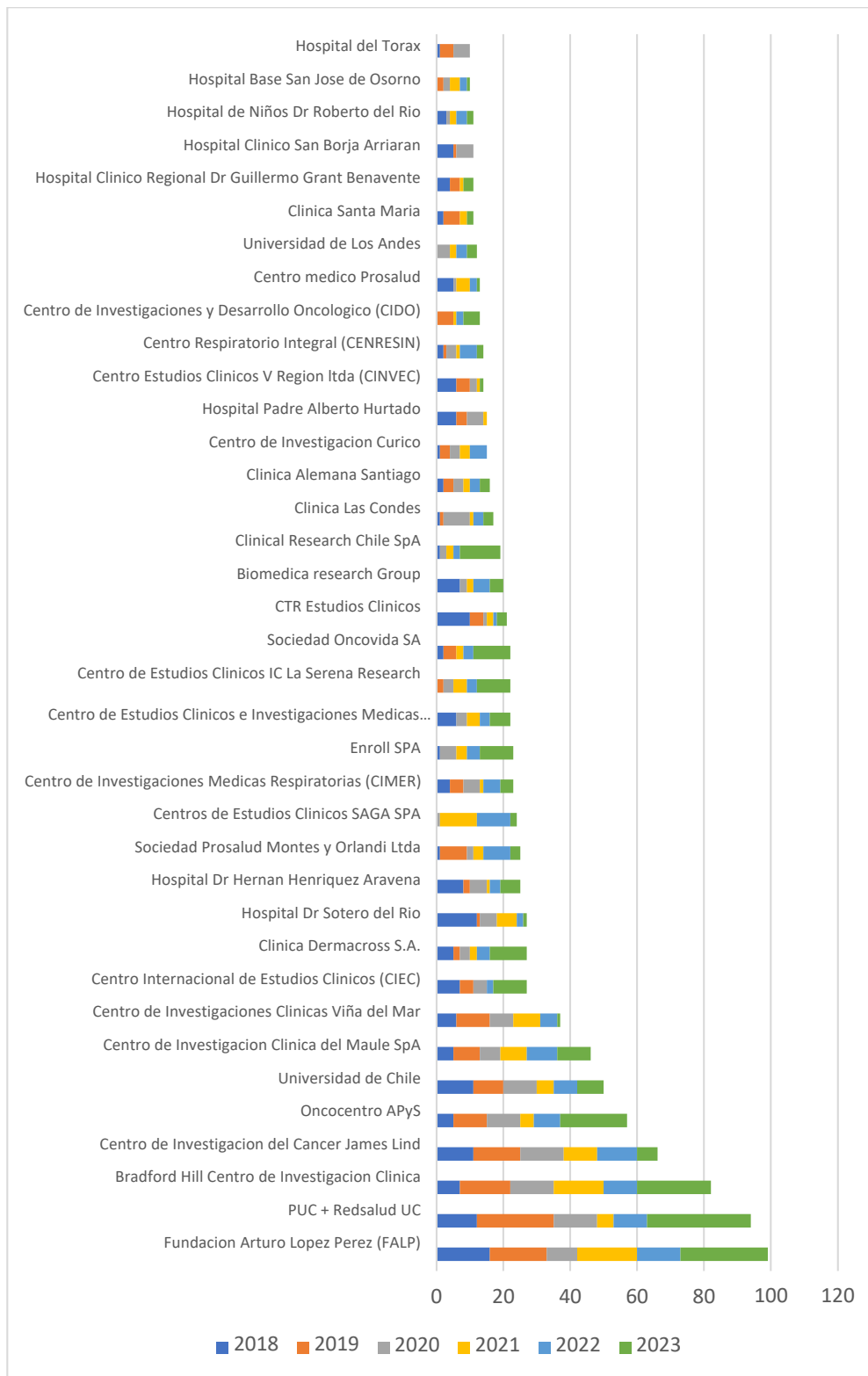
Desde 2012 a la fecha se han ejecutado 1107 ensayos clínicos en 306 centros públicos, privados o académicos, donde 55 centros han ejecutado más de 20 investigaciones, llegando la Fundación Arturo López Pérez a liderar el grupo con 147 ensayos clínicos entre enero 2012 y diciembre de 2023.

Entre 2018 y 2023 fueron 196 los centros de investigación públicos, privados o universitarios que tuvieron al menos un ensayo clínico iniciado. Sólo 39 de estos centros iniciaron más de 10 ensayos clínicos en esos años, siendo 8 de estos un hospital público.

Sin embargo, tanto el Hospital San Borja Arriarán como el Hospital del Tórax no han iniciado estudios en los últimos dos años. Durante este período la Fundación Arturo López Pérez ha liderado el número de ensayos clínicos iniciados, seguido por la Universidad Católica y toda su red de atención y el centro Bradford Hill (figura 8).



Figura 8: Número de ensayos clínicos aprobados por centros con mayor número de estudios\* 2018 - 2023

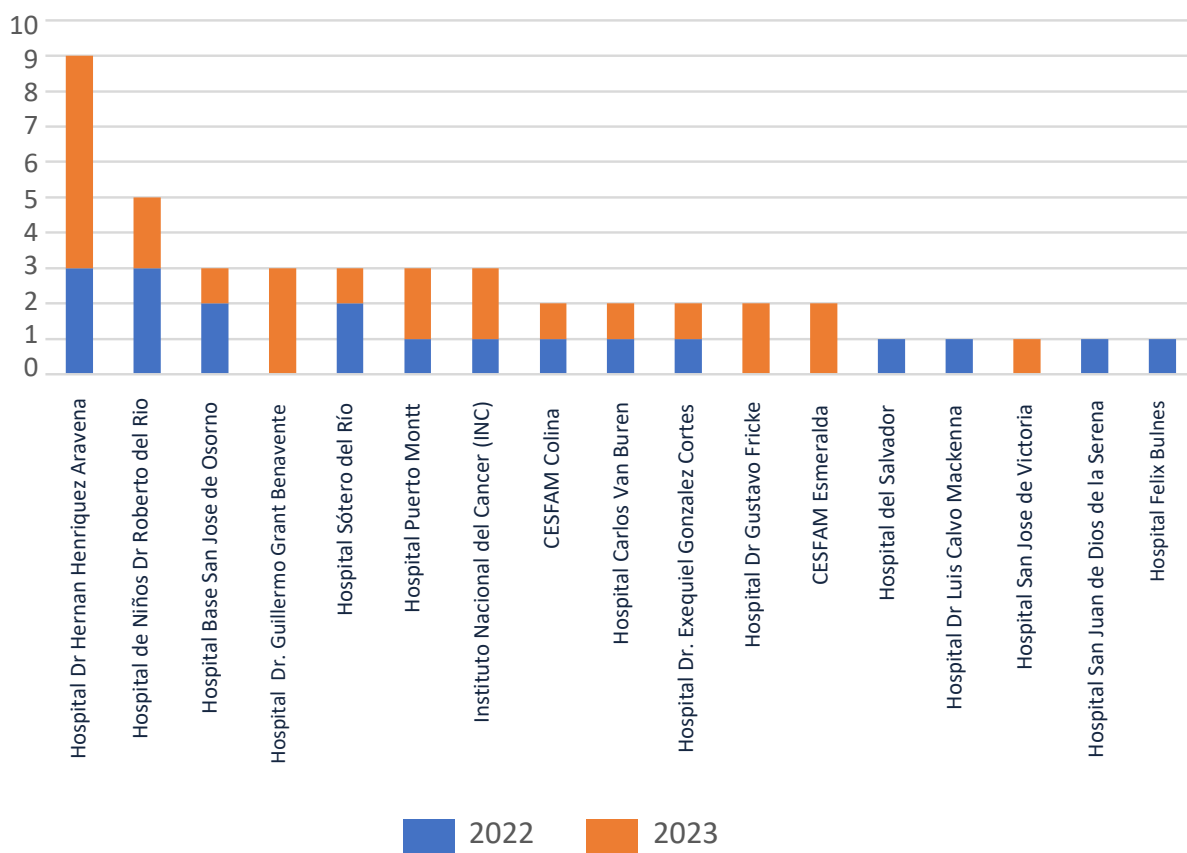


Fuente: Información solicitada por ley de transparencia por la Cámara de Innovación Farmacéutica al Instituto de Salud Pública de Chile, recibida en abril del 2024. Los nombres de los centros fueron homologados para el análisis.  
\*Sobre 10 estudios aprobados en el periodo



Al analizar los establecimientos públicos que iniciaron al menos un ensayo clínico entre 2018 y 2023, encontramos 40 hospitales y 2 centros de atención primaria en el listado; el número de establecimientos disminuye si consideramos solamente los años 2022 y 2023: 15 hospitales y 2 centros de atención primaria (figura 9).

Figura 9. Número de ensayos clínicos aprobados en establecimientos públicos 2022 - 2023

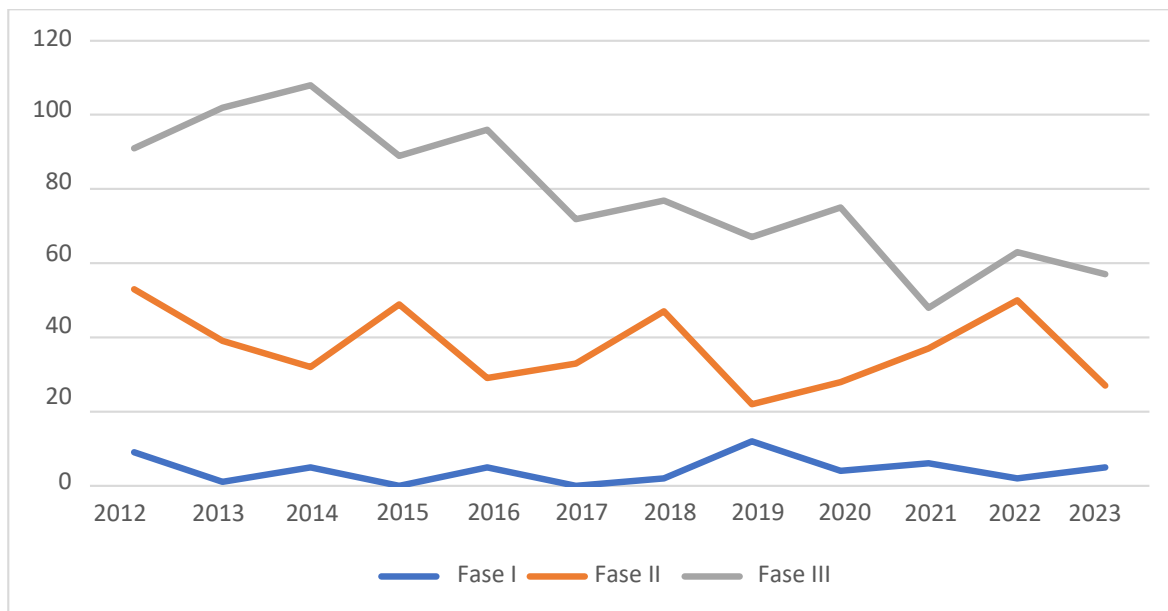


Fuente: Información solicitada por ley de transparencia por la Cámara de Innovación Farmacéutica al Instituto de Salud Pública de Chile, recibida en abril de 2024. Los nombres de los centros fueron homologados para el análisis.

Con respecto a la oferta de centros que realizan ensayos clínicos fase I, II y III, podemos ver que para todos los años existe una mayor cantidad de centros que realizan ensayos clínicos fase III en comparación a las otras fases y que ha habido una tendencia a la baja en la cantidad de centros que participan en la ejecución de ensayos clínicos en el tiempo (figura 10). Lo anterior se relaciona principalmente a una disminución exponencial de hospitales públicos que ejecutan ensayos clínicos a partir de 2015 con la promulgación de la Ley Ricarte Soto (figura 14).

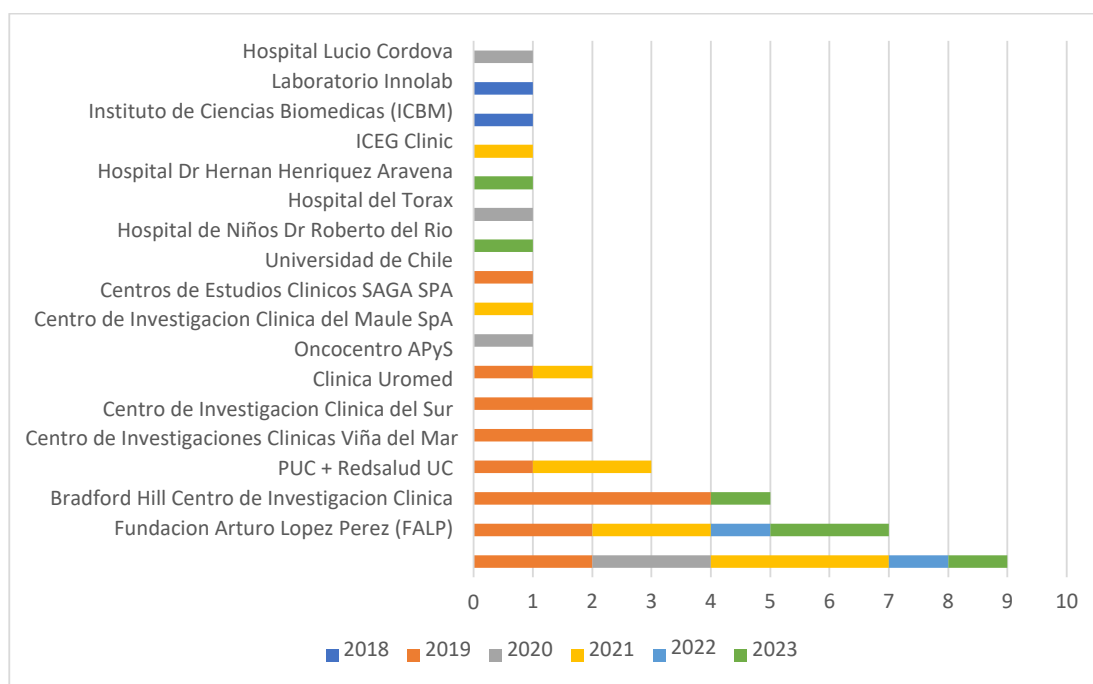


Figura 10: Número de centros\* con ensayos clínicos aprobados 2012-2023 por fase



Fuente: Información solicitada por ley de transparencia por la Cámara de Innovación Farmacéutica al Instituto de Salud Pública de Chile, recibida en abril del 2024. Los nombres de los centros fueron homologados para el análisis. \* Para cada año los centros se encuentran contabilizados solo una vez de forma independiente a la cantidad de ensayos clínicos que tengan aprobados.

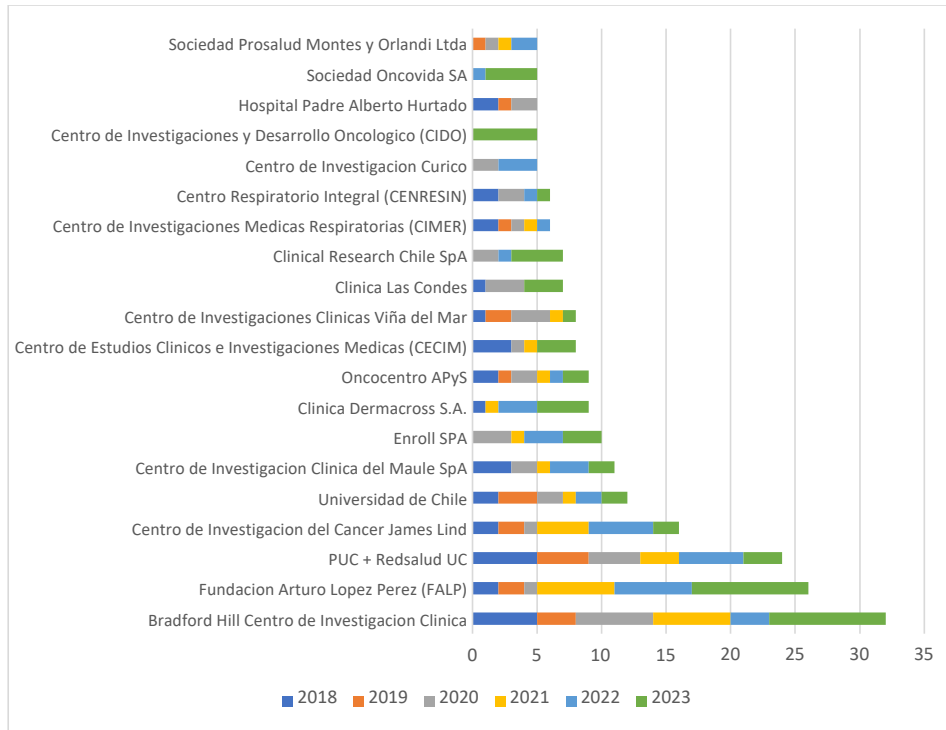
Figura 11: Número de ensayos clínicos fase I aprobados por centro 2018 - 2023



Fuente: Información solicitada por ley de transparencia por la Cámara de Innovación Farmacéutica al Instituto de Salud Pública de Chile, recibida en abril del 2024. Los nombres de los centros fueron homologados para el análisis.

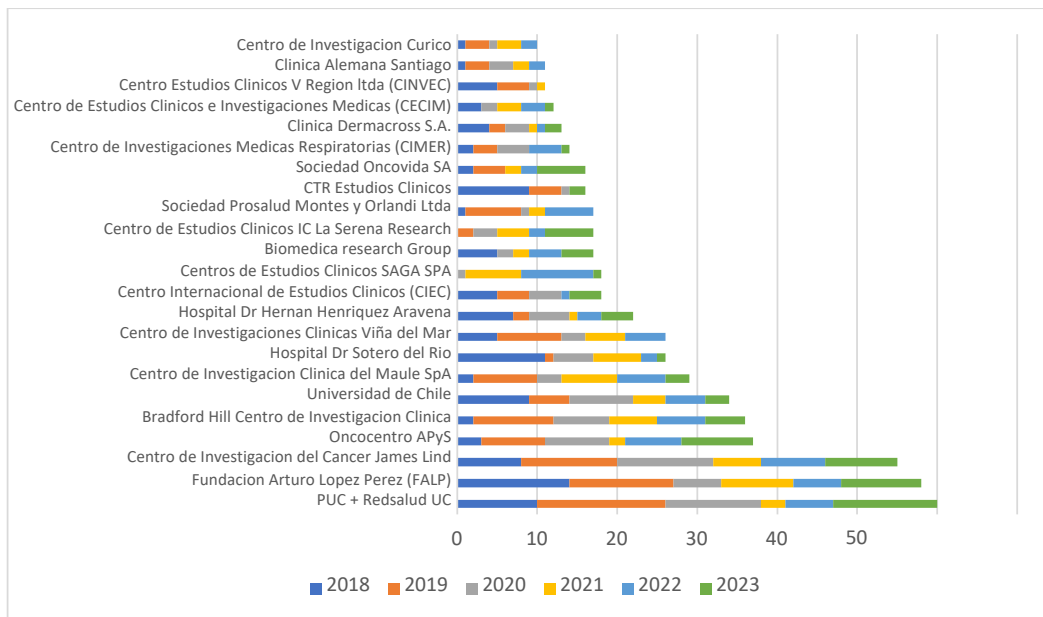


Figura 12: Número de ensayos clínicos fase II aprobados por centros con mayor número de estudios\* de este tipo 2018 – 2023



Fuente: Información solicitada por ley de transparencia por la Cámara de Innovación Farmacéutica al Instituto de Salud Pública de Chile, recibida en abril del 2024. Los nombres de los centros fueron homologados para el análisis. \*Sobre 5 ensayos clínicos fase II aprobados en el periodo.

Figura 13. Número de ensayos clínicos fase III aprobados por centros con mayor número de estudios\* de este tipo 2018 – 2023

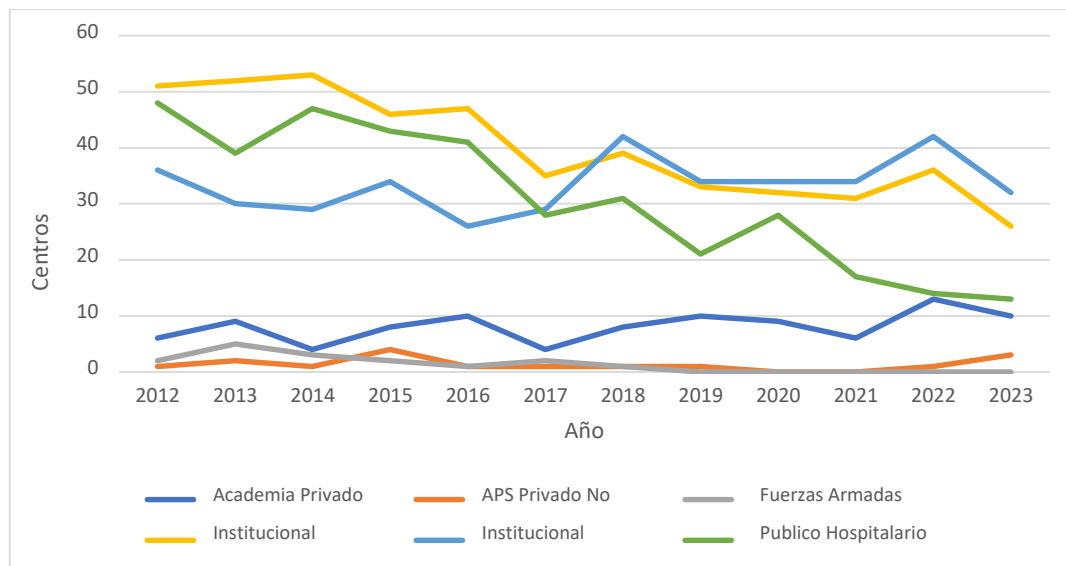


Fuente: Información solicitada por ley de transparencia por la Cámara de Innovación Farmacéutica al Instituto de Salud Pública de Chile, recibida en abril del 2024. Los nombres de los centros fueron homologados para el análisis. \* Sobre 10 ensayos clínicos fase III aprobados en el periodo.





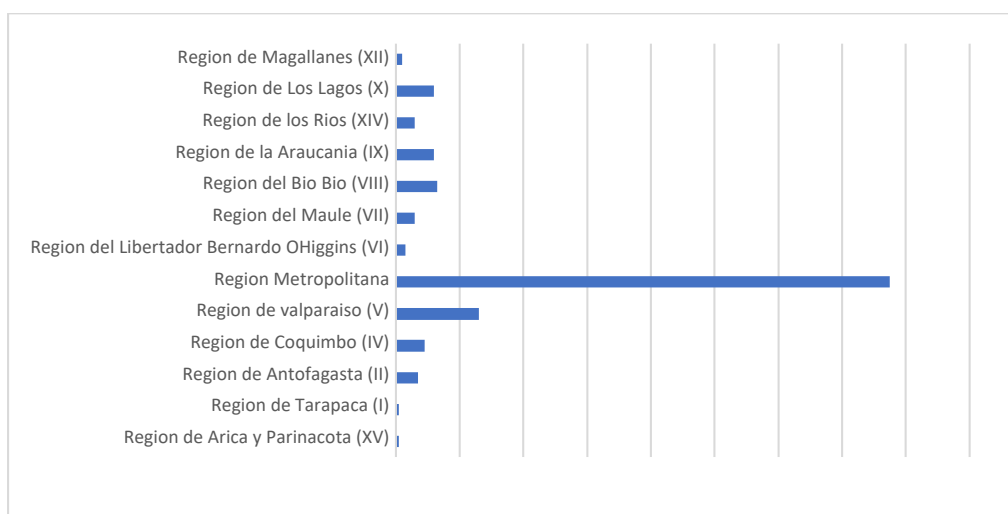
Figura 14: Número de centros según tipo de establecimiento de salud con ensayos clínicos aprobados 2012-2023



Fuente: Información solicitada por ley de transparencia por la Cámara de Innovación Farmacéutica al Instituto de Salud Pública de Chile, recibida en abril del 2024. Los nombres de los centros fueron homologados para el análisis.

Al analizar a los investigadores principales que han participado en la ejecución de ensayos clínicos, encontramos que entre 2012 y 2023, 787 investigadores han liderado la ejecución de al menos un ensayo clínico, donde 76 investigadores han ejecutado sobre 11 investigaciones en el período (figura 14). Al realizar una revisión en Pubmed, se encuentra que los 10 principales investigadores con mayor participación en ensayos clínicos han realizado un total de 94 publicaciones en revistas indexadas entre enero de 2020 y abril de 2024.

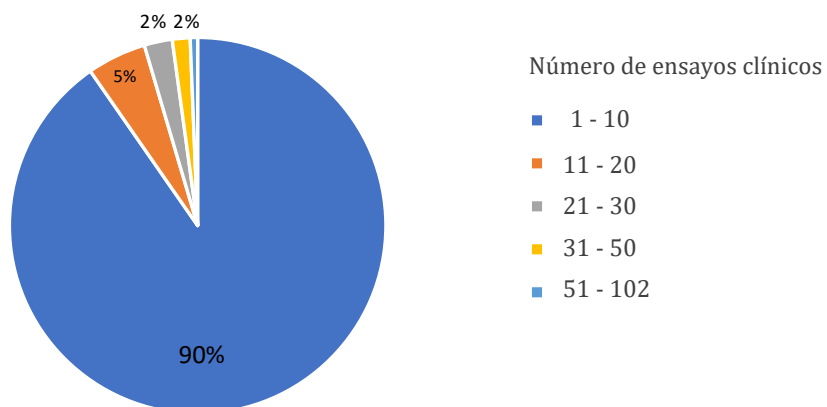
Figura 15: Número de centros que realizan ensayos clínicos según región



Fuente: Información solicitada por ley de transparencia por la Cámara de Innovación Farmacéutica al Instituto de Salud Pública de Chile, recibida en abril del 2024. Los nombres de los centros fueron homologados para el análisis.



Figura 16: Distribución de la cantidad de ensayos clínicos aprobados por investigador principal 2012 – 2023



Fuente: Información solicitada por ley de transparencia por la Cámara de Innovación Farmacéutica al Instituto de Salud Pública de Chile, recibida en abril del 2024. Los nombres de los investigadores fueron homologados para el análisis.



## 4. MARCO ÉTICO-REGULATORIO DE ENSAYOS CLÍNICOS

Los ensayos clínicos se realizan bajo los más altos estándares éticos y científicos, siguiendo principios éticos internacionales que fueron definidos en la Declaración de Helsinki y las Pautas CIOMS. Esto ha llevado a que los países en donde se desarrollan se ajusten a un marco legal con características comunes, que permite proteger a los participantes de investigación en aspectos como:

1.- Respeto y protección de los derechos, la seguridad y la privacidad de todos los participantes de ensayos clínicos, obteniendo el consentimiento garantizando la confidencialidad de los datos.

2.- Ejecución rigurosa, basada en la evidencia científica disponible y utilizando métodos y protocolos adecuados para abordar preguntas de investigación, los cuales deben ser revisados por comités de ética independiente.

3.- Todos los ensayos clínicos se registran de manera pública antes de iniciar la investigación, proporcionando información completa sobre el diseño del estudio, los objetivos y los métodos. Los resultados deben ser publicados de manera transparente, informando sobre todos los hallazgos, positivos o negativos.

4.- Todo uso de medicamentos o dispositivos médicos con fines de investigación debe ser realizado siguiendo las normativas y estándares de seguridad y eficacia, garantizando la calidad de los productos.

5.- Toda selección de participantes de ensayos clínicos debe basarse únicamente en criterios científicos y médicos, asegurando la equidad en la selección de participantes y acceso a los beneficios de la investigación, sin vinculación a incentivos económicos que atenten con una selección rigurosa de los participantes de la investigación.

6.- Los centros de investigación deben resguardar en todo momento la seguridad y los cuidados del paciente, garantizando que los participantes reciban la atención médica adecuada con respeto por la autonomía y dignidad.

7.- Divulgación de conflictos de interés por parte de los investigadores y patrocinadores y responsabilidad del investigador principal por el cumplimiento de los principios éticos.

8.- La investigación debe tener un valor científico y social, y los riesgos deben ser evaluados cuidadosamente y justificados en relación con los beneficios esperados.

9.- Todos los ensayos clínicos se someten a una supervisión continua de la investigación para garantizar el cumplimiento ético.



En Chile se estableció por primera vez un marco legal para la investigación clínica el año 2006 en la ley No 20.120 “sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana”, la cual incorpora los estándares éticos internacionales.

Esta ley establece normas y procedimientos para la realización de investigaciones médicas que involucren a seres humanos, asegurando el respeto por sus derechos y bienestar; establece la creación de Comités de Ética científica con la finalidad de evaluar y supervisar la ética de la investigación científica que involucre a seres humanos, asegurando el uso de consentimiento informado, la protección de la privacidad y confidencialidad de los participantes, y la minimización de los riesgos potenciales.

El marco regulatorio para la investigación científica en seres humanos tuvo cambios legislativos relevantes introducidos por la ley N° 20.584 que “regula los derechos y deberes que tienen las personas en relación con acciones vinculadas a su atención de salud” (en adelante “sobre derechos y deberes de los pacientes”), en el año 2012 y por la ley Ricarte Soto en el año 2015.

La ley sobre derechos y deberes de los pacientes en Chile establece principios relacionados con la investigación biomédica. Algunos de los aspectos clave de esta ley en relación con la investigación biomédica incluyen:

- 1.- Los pacientes tienen derecho a recibir información clara y comprensible sobre los procedimientos de investigación biomédica en los que puedan participar, y a dar su consentimiento de manera informada y voluntaria.
- 2.- Se reconoce el derecho del paciente a ser tratado con dignidad y respeto en el contexto de la investigación biomédica, y se garantiza su capacidad para tomar decisiones informadas sobre su participación en la investigación.
- 3.- La ley asegura que se respete la privacidad y confidencialidad de la información médica de los pacientes, la cual es considerada como dato sensible en conformidad con la ley N° 19.628 sobre “protección de la vida privada”.
- 4.- Autoriza las investigaciones en adultos con discapacidad psíquica o intelectual que no son capaces de expresar su consentimiento, bajo ciertas condiciones de protección.



Antes de 2021, esta ley prohibía de manera absoluta la investigación con personas con discapacidad psíquica o intelectual que no pudieran manifestar su voluntad. Actualmente autoriza la investigación en adultos de este grupo siempre y cuando se cumplan ciertos requisitos y garantías.

Las pautas éticas internacionales promueven la inclusión y no discriminación de estas personas en la investigación, cuando esta responde a las necesidades o prioridades de salud de estos grupos y se cuente con protecciones especiales como el consentimiento por representación y niveles de riesgos mínimos (30,31).

La ley Ricarte Soto introdujo cambios en el Código Sanitario que, si bien en gran medida constituyen un avance en el fortalecimiento de las capacidades del Instituto de Salud Pública para la autorización y seguimiento de los ensayos clínicos, hay otras que representan una serie de dificultades.

Entre ellas se encuentran, asegurar la continuidad del tratamiento en estudio en el caso de demostrar “utilidad terapéutica” una vez terminado el ensayo clínico, la obligación del titular de la autorización de responder de todo daño causado con ocasión de la investigación y no necesariamente como consecuencia de ésta y, por otra parte, un sistema de prescripción de la acción de responsabilidad con un plazo prácticamente indefinido que es contraria a la estabilidad y certeza jurídica.

En el marco jurídico internacional, se establece la obligación de que tanto los patrocinadores como el gobierno velen por el acceso de los pacientes a los tratamientos y la compensación de daños que puedan derivar de la participación en investigación. Sin embargo, con la promulgación de la ley Ricarte Soto, Chile adquirió la regulación más estricta respecto de este tema (tabla 8).



Tabla 8: Comparación de aplicación normativa de estándares éticos para continuidad de tratamiento y compensación de daños de participantes de investigación

	Chile	Declaración de Helsinki	España	Perú	Argentina	Portugal
<b>Continuidad tratamiento</b>	Todo el tiempo que persista su utilidad terapéutica	Titulares de investigaciones, auspiciadores y gobierno deben adoptar medidas para el acceso de los pacientes a los tratamientos (sección 34).	Continuidad de tratamiento mientras no se comercialice de forma efectiva el medicamento (Artículo 31 Decreto 1090/2015).	Pacientes tienen asegurado el acceso en caso de que no exista otra alternativa de tratamiento adecuada, hasta que el producto de investigación esté disponible comercialmente (Artículo 39 Reglamento de Ensayos Clínicos).	Plazo es determinado por el Comité de Ética en Investigación o hasta que su acceso se encuentre garantizado por otro medio (Artículo 6.8 Resolución 6677).	Tratamientos deben estar disponibles de forma gratuita hasta su comercialización (Artículo 23 Ley N° 21/2014 de investigación clínica).
<b>Prescripción de daños</b>	Plazo de prescripción de 10 años contado desde la manifestación del daño.	No establece plazo de prescripción. Rige regla civil.	No tiene regla especial en relación al plazo de prescripción en materia de ensayos clínicos. Rige regla civil.	No tiene regla especial en relación al plazo de prescripción en materia de ensayos clínicos. Rige regla civil.	No tiene regla especial en relación al plazo de prescripción en materia de ensayos clínicos. Rige regla civil.	No tiene regla especial en relación al plazo de prescripción en materia de ensayos clínicos. Rige regla civil.
<b>Causalidad de efectos secundarios</b>	Acreditado el daño, se presumirá que éste se ha producido con ocasión de la investigación.	Señala que se deben compensar los daños sufridos por haber participado en un ensayo clínico, pero no una presunción de causalidad (Artículo 15).	Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños sufridos por el paciente se han producido por el ensayo por un año después de su finalización, luego, el sujeto debe acreditar la causalidad (Artículo 61, Decreto 1/2015).	No tiene regulación especial de presunción. Rige regla civil.	No tiene regla especial de presunción. Rige regla civil.	Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños sufridos por el paciente se han producido por el ensayo por un año después de la finalización del ensayo, luego, el sujeto debe acreditar la causalidad. (Artículo 15 Ley N° 21/2014 de investigación clínica).



De acuerdo con un estudio publicado el año 2021, que evaluó la tendencia de los ensayos clínicos aprobados por el ISP entre el 2010 al 2019, la ley Ricarte Soto provocó un impacto negativo en el número total de ensayos clínicos, principalmente en el área cardiovascular, de salud mental y enfermedades neurológicas, lo cual fue acompañado de una mayor proporción de estudios oncológicos (32).

Sin embargo, en la figura 4 se puede apreciar que en el año 2020 y 2021 hubo un alza de ensayos clínicos con la aprobación de 20 y 11 estudios de covid-19 respectivamente. Lo anterior ocurre en el contexto de la ley N°21.278 que “modifica el Código Sanitario para regular la realización de estudios y ensayos clínicos, tendientes a la obtención de productos farmacéuticos y dispositivos médicos, para el combate de las enfermedades que motivan una alerta sanitaria”.

Esta ley publicada el 6 de noviembre del 2020 establece que el plazo de prescripción para perseguir la responsabilidad por efectos adversos de un producto farmacéutico o elemento de uso médico destinado a la patología ocasionante de la alerta sanitaria, será de 10 años a contar del término del ensayo clínico y no desde la manifestación del daño, según lo establecido en el Código Sanitario a partir del 2015.

Por otra parte, establece como obligación a las compañías de seguros que otorguen seguros y coberturas a laboratorios y entidades privadas para la realización de ensayos clínicos, de extenderlos a las universidades, a las personas jurídicas de derecho público y a las entidades privadas que se encuentren asociados con los anteriores.



## 5. POLÍTICAS DE ATRACCIÓN EXITOSAS

### Australia

Australia se posiciona en el lugar número 9 en el ranking de los países que lideran la ejecución de ensayos clínicos, con 1.952 estudios activos y una tasa de 75,1 por millón de habitantes (septiembre de 2023).

Lo anterior -es uno de los principales sitios de ejecución de ensayos clínicos fase I-, debido a la existencia de capacidades técnicas específicas, incentivos financieros y la simplificación de los procesos para su ejecución: tiene uno de los procesos de revisión éticos y regulatorios más rápidos.

Actualmente, el 32% de los ensayos clínicos activos en el mundo son de fase I (632 estudios), y Australia se posiciona como el 4° país con mayor número en ejecución, luego de España, China y Estados Unidos (24).

En 2017, los ministros de Salud de ese país acordaron implementar una agenda que definió prioridades para simplificar procesos, construir cohesión nacional y avanzar en el entorno de los ensayos clínicos en Australia. Se dispusieron fondos de estímulo a nivel nacional bajo la iniciativa Fomento de más Ensayos Clínicos para ayudar a los gobiernos estatales y territoriales a implementar estrategias para mejorar la navegación del sistema para investigadores, patrocinadores y participantes; simplificar los procesos de ejecución; reducir el tiempo hasta el inicio del estudio y mejorar la capacidad para realizar ensayos clínicos en todo el sistema de salud.

El 2020 se conformó un espacio de colaboración de todos los departamentos de salud jurisdiccionales para implementar una plataforma de investigación a nivel nacional, con el objetivo de coordinar un sistema de aprobación único y generar reportes de los avances de los ensayos clínicos.

Finalmente, se implementó una ventanilla única nacional con un esquema de notificación digital para la aprobación ética y científica de estudios multicéntricos, con guías de orientación, información estandarizada para pacientes, formularios de consentimiento, cartas de comités de revisión ética tipo para respaldar el proceso y revisión ética en paralelo a la activación del sitio.

A partir de esta iniciativa se puso en marcha, en diciembre de 2021, la plataforma nacional “One Stop Shop”, que no sólo incluyó un sistema de aprobación único, sino que también un sistema de gestión de investigación que permite armonizar los sistemas y procesos a nivel nacional. Además, se realizaron consultas para el desarrollo de una evaluación nacional de sitios de investigación.





A fines de 2023 se formó el Grupo de Reforma de Política Intergubernamental, integrado por funcionarios de gobierno a nivel nacional y estatal, así como por varias agencias relacionadas con la investigación, administración de medicamentos, regulación de tecnología genética y de seguridad y calidad de la atención.

Este grupo se relaciona con la industria y la red de investigación para establecer gobernanza transfronteriza, facilitar la colaboración entre jurisdicciones y agencias, implementar el Punto Único Nacional, integrar la investigación en el sistema de salud, coordinar unidades de manera más eficiente, mejorar los sistemas de datos y conocimiento de los ensayos clínicos, y mejorar la capacidad y la consistencia de las aprobaciones éticas.

## España

Durante la última década, España se ha posicionado como uno de los principales países seleccionados para la ejecución de ensayos clínicos en el mundo, siendo la tercera nación con mayor número de ensayos clínicos activos por año, luego de Estados Unidos y China (24).

En 2022 la inversión en I+D de la industria farmacéutica en España fue de 1.395 millones de euros, con un aumento de 10,1% más que en 2021 y un empleo directo de 5.498 personas con fines de investigación. Un 60% de la inversión, 834 millones de euros, es destinada a ensayos clínicos. La inversión llevada a cabo por la industria farmacéutica en este ámbito ha aumentado a un ritmo medio anual acumulativo de +5,7% en los últimos 10 años, pasando de 479 millones de euros en 2012, a 834 millones de euros en 2022 (33).

Según datos de la Agencia Española de Medicamentos, el 58% de los ensayos clínicos que se aprueban en España son de fases tempranas (I y II); uno de cada cuatro es en enfermedades raras, y el 15% son pediátricos (34).

Los grandes avances que ha logrado este país en términos del número de ensayos clínicos e inversión en I+D se deben al Proyecto BEST, lanzado el 2006 por la asociación gremial de compañías farmacéuticas de innovación, Farmaindustria. A solo 3 años del inicio del proyecto, se logró pasar de una inversión de 298 millones a 453 millones de euros.

En él participan 60 compañías farmacéuticas, 13 comunidades autónomas, 52 hospitales públicos y privados y 6 grupos de investigación clínica independiente, y tiene como objetivo medir indicadores de ejecución de ensayos clínicos y, a partir de los resultados, llevar a cabo estrategias para mejorar los procesos (34).



El Proyecto BEST y la regulación adoptada en España en 2016, en concreto el Real Decreto 1090/2015 de Ensayos Clínicos, ha permitido -desde su entrada en vigor- que se reduzca en más de un mes (un 19%) el tiempo necesario para poner en marcha una investigación. Con esta regulación, disminuyó la carga burocrática para fomentar la investigación clínica en la Unión Europea y España fue el primer país de la UE en implementar el Reglamento n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo sobre la simplificación de los procedimientos para los estudios de medicamentos de uso humano, sin restar garantías para los participantes en los ensayos clínicos.

El nuevo Reglamento (enero de 2022) establece procedimientos comunes para la autorización de ensayos clínicos en Europa, instando a que los estados miembros cooperen en la evaluación con una posición única y común. La necesidad de mejorar la situación de la investigación en España hizo aconsejable no esperar a la fecha de aplicación del reglamento para acometer los cambios necesarios en la legislación nacional. El objetivo de este enfoque fue adoptar una posición competitiva en el contexto europeo y mundial (34).

## Unión Europea (35)

En conjunto con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y líderes de las academias de medicina en Europa, la Unión Europea elaboró una estrategia para acelerar el desarrollo de ensayos clínicos con el fin de transformar el continente en una región líder a través de la innovación de los procesos, armonización y colaboración.

Entre las iniciativas que han implementado se encuentra una nueva regulación de ensayos clínicos y, en enero de 2022, el lanzamiento del sistema de información de ensayos clínicos.

La nueva regulación propicia la armonización de los procesos de evaluación y supervisión de ensayos clínicos en Europa, permitiendo que los patrocinadores sometan vía online en la plataforma de sistemas de información de ensayos clínicos y obtener aprobación en 30 países de Europa.

En la agenda de actividades de 2023 a 2026 se encuentran:

- Mapear iniciativas existentes y definir una gobernanza.
- Monitoreo de resultados del ecosistema de ensayos clínicos en Europa a través de un reporte de indicadores.
- Reducir los tiempos administrativos.



- Consultas regulares a los patrocinadores para conocer su experiencia con la regulación de ensayos clínicos y la plataforma de información.
- Comprender las barreras existentes para la realización de ensayos clínicos multinacionales por parte de patrocinadores no comerciales y establecer un plan de acción.
- Creación de una plataforma multistakeholder con un consejo asesor, eventos y una encuesta para recoger la retroalimentación de todos los actores involucrados en la investigación.
- Comprender las necesidades de los investigadores y cómo los datos de ensayos clínicos podrían apoyarlos.
- Capacitaciones sobre el desarrollo de ensayos clínicos y aspectos regulatorios.

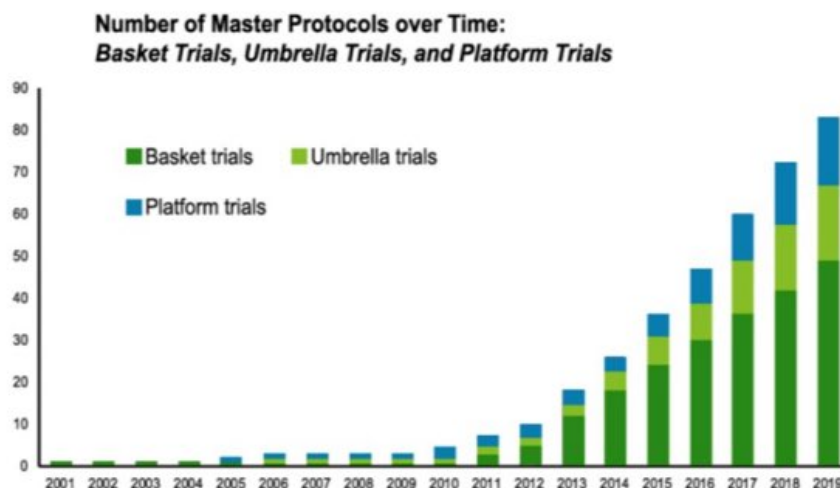
## 6. FUTURO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN EL MUNDO

Los ensayos clínicos tradicionales tienen tiempos más prolongados de desarrollo de fármacos, costos elevados y demoras innecesarias en el acceso de los pacientes a algunos tratamientos específicos para algunas enfermedades.

Para buscar soluciones que permitan disminuir los tiempos y costos de investigación, se han desarrollado estrategias innovadoras de diseño, entre las cuales se encuentran las siguientes:

**Ensayos clínicos con protocolos maestros:** en este tipo de investigación se encuentran los ensayos basket, paraguas o plataforma, que reducen los tiempos de ejecución, permitiendo el análisis de múltiples enfermedades y/o tratamientos en un solo estudio a través de un menor uso de placebos.

Los diseños innovadores han demostrado ser especialmente relevantes en oncología, neurología, enfermedades raras y enfermedades pediátricas, donde el tiempo es aún más crítico y las poblaciones son pequeñas y diversas. Por ejemplo, se utilizan en ensayos clínicos en donde los pacientes se asignan a un brazo del estudio clínico, no por tipo de patología sino que por tipo de mutación o biomarcador (36).



De acuerdo a un estudio realizado por Deloitte, este tipo de ensayos clínicos potencialmente permitiría un ahorro del 12 al 15% de los costos de desarrollo y una disminución de 13 a 18% del tiempo de investigación (37).



**Desarrollo clínico continuo:** estudio que permite integrar las diferentes fases de un ensayo clínico en un diseño adaptativo para reducir los tiempos de inicio de una fase y otra de forma separada. La decisión de cómo adaptar el estudio se toma después de tener resultados interinos.

**Ensayos clínicos descentralizados:** se realiza gran parte del tratamiento y seguimiento en la casa del paciente gracias a las tecnologías digitales (36).

Respecto de los desarrollos de nuevas terapias, hemos visto cómo en los últimos años las terapias avanzadas se han ido desarrollando de forma acelerada, por ejemplo, las vacunas de segunda generación (ARNm) y las terapias celulares y génicas para neoplasias hematológicas (CAR-T).

Estas terapias innovadoras están expandiendo continuamente los límites de la ciencia, desafiando las expectativas de la medicina moderna y tienen el potencial de atender las principales necesidades de salud no satisfechas, cambiar el curso de las enfermedades al mitigar las causas subyacentes e, incluso, potencialmente curar ciertas afecciones.

A nivel mundial, actualmente hay 96 terapias avanzadas aprobadas (36) y se están llevando a cabo 850 ensayos clínicos para terapias oncológicas CART en 25 países. Sin embargo, estos estudios se están realizando fuera de la región Latinoamericana (39).

En Chile varios grupos de investigación están trabajando en este campo gracias al financiamiento público proporcionado por Corfo y el Ministerio de Ciencia y Tecnología. Es así como en septiembre de 2022, el Ministerio de Ciencia y Tecnología, Conocimiento e Innovación destacó a uno de estos spin-offs universitarios, Cell for Cells (ahora IMPACT Center), como un caso de éxito (40).

Sin embargo, apesar del éxito y el alto nivel de financiamiento estatal, los avances de estos grupos de investigación se toparán con una serie de barreras que dificultarán las posibilidades de ejecución de ensayos clínicos a nivel local.

De superar esas barreras, luego tendrán que enfrentar una situación aún más compleja: la falta de un marco regulatorio mínimo en terapias avanzadas que respalde esta actividad en el país.

Un estudio reciente de esta realidad concluyó que era urgente que las regulaciones en Latinoamérica, excepto la de Brasil, se adaptaran a las formulaciones más avanzadas de la FDA/EMA/ICH. Esto requeriría la implementación de una revisión regulatoria frecuente, el establecimiento de vías de aprobación acelerada y una interacción temprana y continua de las agencias regulatorias con patrocinadores e investigadores, lo cual resulta crítico para el avance de la investigación en terapias avanzadas (41).



## 7. FACTORES DE SELECCIÓN DE PAÍSES Y SITIOS

Diferentes estudios han evaluado los aspectos más relevantes para la selección de países y sitios de ejecución de ensayos clínicos (42-44). En las características clave en la decisión, podemos encontrar las siguientes:

- **Tiempos de aprobación:** revisión normativa y de comités de ética simple y expedita con presencia de técnicos calificados en el proceso de revisión y un sistema ético y regulatorio de acuerdo con estándares internacionales, sin sobre gestión y regulación excesiva.
- **Factores relacionados al reclutamiento de participantes:** los factores de disponibilidad de participantes, su rápido reclutamiento y el tiempo de inicio, son considerados claves en la decisión (42). Por otra parte, el historial de reclutamiento y retención es la información más relevante para tomar una decisión del sitio en el cual llevar a cabo el estudio, seguido de la presencia del coordinador de la investigación en el lugar de realización y los tiempos requeridos para la firma de contratos (42-45).
- **Experiencia en la conducción de estudios clínicos:** la experiencia previa, capacidades técnicas, interés, dedicación y disponibilidad en participar son considerados como puntos relevantes en la decisión (42-44).
- **Costos:** en general se ha visto que los costos de llevar a cabo un ensayo clínico no es un punto trascendental para la toma de decisión, si se recluta a los pacientes acordados de manera oportuna (42,43).
- **Política de adopción de la innovación:** uno de los puntos cruciales es la adopción de medicamentos de innovación del país; aquellos países que tienen mayores tasas de cobertura y tiempos de evaluación y acceso acotados, muestran una mayor tasa de estudios clínicos en ejecución.
- **Políticas de propiedad intelectual.**

Chile tiene un sistema de salud de calidad, buena tasa de reclutamiento de participantes y un buen nivel, interés y dedicación de los investigadores, permitiéndole posicionarse como un país con grandes capacidades técnicas y una muy buena adherencia de pacientes, en comparación a la región.

Sin embargo, hay tres los aspectos que lo sitúan en una posición de desventaja: 1) largos tiempos de espera debido a dificultades en obtener aprobación en algunos comités de ética, lo que dificultaría la capacidad de estos para gestionar un aumento en las solicitudes. 2) dificultad en obtener firmas de contratos expeditas y oportunas de los directores de hospital, lo que retrasa el inicio del estudio, y 3) barreras regulatorias en la ley Ricarte Soto que obligan a la continuidad de tratamiento post ensayo y la responsabilidad legal por los eventuales daños causados, lo que excede las exigencias de las normas éticas internacionales (Declaración de Helsinki 2013 y Pautas Cioms 2016), y la legislación europea, norteamericana y española (30,31).

## 8. RECOMENDACIONES

Durante la primera sesión de trabajo del grupo colaborador para el impulso de la investigación clínica se presentó una propuesta de barreras para la ejecución de ensayos clínicos en Chile. Los participantes realizaron comentarios a la propuesta y durante la segunda sesión se definió el listado final de barreras a abordar a partir de un consenso entre los participantes del grupo.

Una vez terminado el diagnóstico, se volvieron a revisar todas las barreras en consideración de la información recabada en este informe y se formularon las recomendaciones.

### **1. Aumentar la información disponible con respecto al proceso de ejecución, participación e impacto de los ensayos clínicos para la ciudadanía, pacientes y profesionales de la salud**

A partir de los resultados de la encuesta de IMPACT Center sobre la percepción ciudadana de los ensayos clínicos, se evidenció que el 86% de los chilenos considera muy importante el rol de los ensayos clínicos para el descubrimiento y desarrollo de nuevos tratamientos médicos, sin embargo, el 68% de este grupo participaría de un ensayo clínico, siempre y cuando tuviera más información.

Más allá de que esta encuesta entrega conclusiones relevantes sobre la valoración de los ensayos clínicos por parte de la ciudadanía, hasta la fecha no se han realizado encuestas a participantes de ensayos clínicos en Chile que permitan evaluar su satisfacción en el proceso de participación.

Adicionalmente, al evaluar las fuentes de información disponibles sobre ensayos clínicos en el país, los actores de la mesa concuerdan en que no existe para el público, por parte de las entidades públicas de salud, una difusión activa y sencilla sobre los ensayos clínicos.

Respecto del impacto de los ensayos clínicos en el sistema de salud en su conjunto, no existen estudios realizados en Chile que evalúen los beneficios asociados a su ejecución.

Por último, a pesar de que el Ministerio de Ciencia, Tecnología, Conocimiento e Innovación realiza una encuesta de gasto y empleos en I+D de carácter anual, sus resultados no permiten diferenciar el gasto en I+D asociado a la ejecución de ensayos clínicos en el país.



## Recomendaciones

- Disponer de material educativo para la ciudadanía que explique aspectos básicos de los ensayos clínicos con textos sencillos, gráficas y videos.
- Poner a disposición relatos de participantes de ensayos clínicos sobre su experiencia como participante de un ensayo clínico.
- Realizar una encuesta anual de satisfacción y experiencia de participación en ensayos clínicos a todos los participantes y publicar los resultados.
- Generar instancias de difusión del impacto de los ensayos clínicos en la economía, sistema de salud y pacientes.
- Generar instancias de difusión sobre los beneficios curriculares de participar como investigador de ensayos clínicos para profesionales de la salud.

## **2. Mejorar la disponibilidad de data que permita aumentar la tasa y velocidad de reclutamiento de participantes en ensayos clínicos**

Uno de los aspectos fundamentales para aumentar el reclutamiento de pacientes en ensayos clínicos, es la disponibilidad de información con respecto a los estudios que se encuentran en proceso de reclutamiento.

En Chile, aunque el Instituto de Salud Pública ofrece datos sobre ensayos clínicos autorizados en su sitio web, la presentación en formato Excel puede resultar compleja de entender para usuarios no familiarizados, además de que la actualización periódica y el seguimiento del estado de los ensayos son insuficientes, dificultando determinar si un estudio está activo o no.

La Cámara de Innovación Farmacéutica desarrolló un buscador de ensayos clínicos disponible en [www.estudiosclinicos.cl](http://www.estudiosclinicos.cl) en el cual cualquier persona puede consultar sobre los ensayos clínicos activos en el país. Sin embargo, esta plataforma solo incorpora las investigaciones de compañías socias de CIF y aún no se encuentra ampliamente difundida.

Sumado a lo anterior, la escasez de registros que proporcionen información sobre la prevalencia de las enfermedades en diferentes regiones genera dificultades para que los investigadores puedan identificar qué hospitales o centros de atención tienen una población adecuada de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión del estudio.

Como resultado, el reclutamiento puede verse obstaculizado, lo que podría prolongar la duración del estudio o, incluso, dificultar su realización, aspectos claves para el éxito de un estudio.





## Recomendaciones

- Proporcionar información pública de fácil acceso para los pacientes, los médicos y los patrocinadores con todos los ensayos clínicos activos por área terapéutica con criterios de inclusión, centros en donde se ejecutan los estudios y contacto.
- Generar plataformas en donde las personas puedan expresar directamente su interés en ser invitadas a participar en estudios específicos para los cuales pudieran ser elegibles.
- Implementar plataformas digitales que permitan realizar estudios de factibilidad de forma rápida y, de esta manera determinar los establecimientos de salud en los cuales se atienden personas susceptibles de cumplir con los criterios de inclusión de un ensayo clínico en particular.

### **3. Generar indicadores con reporte semestral que permitan medir el desempeño de los ensayos clínicos en el país**

La falta de información pública sobre indicadores del proceso de aprobación y ejecución de ensayos clínicos, como los tiempos de aprobación por parte de las entidades regulatorias y de comités de ética, tiempos de firma de contrato, velocidad de reclutamiento y cantidad de pacientes reclutados, entre otros, representa una barrera significativa para su ejecución.

Lo anterior debido a que el tiempo que demora un ensayo clínico hasta obtener el número de participantes adecuado, es un factor clave para asegurar una mayor eficiencia en los costos, viabilidad y calidad final del estudio.

Tener información pública sobre este tipo de indicadores permite evaluar la eficiencia y la efectividad de los procesos de aprobación y ejecución de ensayos clínicos para identificar áreas de mejora e implementar medidas correctivas para optimizar el proceso.

En Chile, cada patrocinador de un estudio tiene información de indicadores claves. Sin embargo, no existe información pública, unificada y comparada con otros países, que permita definir la política pública en estos aspectos que son fundamentales para la decisión de asignación de estudios.

Los países líderes en la ejecución de ensayos clínicos disponen de data actualizada en este ámbito para implementar acciones preventivas y correctivas que les permitan mantener la atracción de ensayos clínicos.



## Recomendaciones

- Elaborar listado único de todos los centros de investigación existentes con dirección, datos de contacto y tipo de centro, según corresponda a un establecimiento público, centro de investigación privado, clínica, u otro.
- Medir la inversión en ensayos clínicos.
- Medir el número de ensayos clínicos aprobados y en ejecución por año en cifras totales y según área terapéutica, fase del estudio, centro y región.
- Medir el número de investigadores existente registrando el total de investigadores por área y por fase y su participación en ensayos clínicos.
- Medir el número de personas que son parte del staff para la ejecución de ensayos clínicos por centro.
- Medir los tiempos de gestión de contratos por centro con cifras totales, según área terapéutica del estudio y fase del estudio.
- Medir los tiempos de aprobación de los Comités de Ética con cifras totales, por área terapéutica y fase del estudio y comparar con los tiempos de aprobación para los mismos estudios en otros países.
- Medir tiempo desde el contacto del centro hasta activación del estudio en términos del total, por área terapéutica, fase del estudio y por centro y comparar con los tiempos para los mismos estudios en otros países.
- Medir indicadores relacionados al reclutamiento de pacientes en total, por área terapéutica, fase, centro y comparar con otros países.
  - Número de personas reclutadas según tipo de seguro.
  - Tasa de reclutamiento (reclutados/previstos).
  - Velocidad reclutamiento (reclutados/fecha ultimo – fecha primer paciente).
  - Tasa de retención de participantes.

### **4. Generar incentivos para la ejecución de ensayos clínicos en hospitales públicos y en regiones**

La participación de hospitales públicos en ensayos clínicos es esencial para maximizar su impacto. Los hospitales que son activos en investigación tienen menores tasas de mortalidad, mejor calidad de la atención, mejor desempeño de sus profesionales, mayor grado de satisfacción y confianza de los pacientes en el proceso de atención, mayor eficiencia en la prestación de servicios de salud, mejor coordinación del cuidado del paciente, contratación y retención de profesionales de la salud.




En la última década, la participación de los hospitales públicos ha sufrido una progresiva reducción: solo 15 hospitales y 2 centros de atención primaria han aprobado la ejecución de ensayos clínicos en el 2022 y 2023, correspondiendo al 16% de los establecimientos de salud públicos terciarios existentes en el país.

Con respecto a la disminución en la participación de centros públicos en el desarrollo de estudios clínicos, los actores de la mesa señalan que algunos de los factores más influyentes en esta reducción son los aspectos operativos y estructurales, entre ellos: inexistencia de incentivos y tiempos protegidos para ensayos clínicos en establecimientos públicos, disparidad en los tiempos y procesos de firmas de contratos, ausencia de una cultura organizacional de investigación y desconocimiento del impacto que pueden tener los ensayos clínicos para la institución.

## **Recomendaciones**

- Realizar un concurso de buenas prácticas en ensayos clínicos y dar reconocimientos a centros ejemplares para la ejecución de ensayos clínicos.
- Propiciar el desarrollo de convenios de centros líderes en la ejecución de ensayos clínicos con hospitales públicos a nivel regional para la generación de capacidades en investigación.
- Elaborar un manual de aspectos claves para la ejecución de ensayos clínicos en hospitales.
- Realizar contratos de investigación marco con el sistema público de salud, donde cada director de hospital o servicio firme un anexo que individualice su servicio. Evitando hacer contratos distintos con cada servicio.
- Mostrar casos de éxito de hospitales públicos en la ejecución de ensayos clínicos. Desarrollar un directorio de hospitales y centros de atención primaria con interés de ejecutar ensayos clínicos.
- Poner a disposición un curso corto sobre aspectos administrativos para la ejecución de ensayos clínicos para directores de servicios y departamentos de hospitales.
- Establecer tiempo protegido para la ejecución de ensayos clínicos en establecimientos de salud públicos.
- Crear unidades a cargo de la ejecución de ensayos clínicos en los establecimientos públicos que realizan o tienen interés en realizar ensayos clínicos.

- 
- Apoyar el intercambio de datos entre hospitales y entre el paciente y el centro de investigación asegurando la interoperabilidad de los datos digitales.
  - Disponer de fichas clínicas electrónicas que permitan la utilización de la información recabada para fines del ensayo clínico sin necesidad de duplicar la información en la ficha clínica del establecimiento y del estudio.
  - Realizar un estudio que permita medir el impacto de los ensayos clínicos en principales hospitales públicos que ejecutan ensayos clínicos en el país.

## **5. Generación de capacidades en la ejecución de ensayos clínicos**

Los ensayos clínicos con diseños eficientes son de suma importancia para agilizar su proceso de ejecución y proporcionar a los pacientes un acceso rápido a nuevos tratamientos. En los últimos años se han realizado esfuerzos para transformar el ensayo clínico tradicional en diseños más flexibles e innovadores, aprovechando los avances en genómica y tecnología digital.

Para que los nuevos diseños de ensayos clínicos alcancen su potencial en acelerar y mejorar el acceso de los pacientes a tratamientos innovadores, es de suma importancia contar con equipos capacitados en estos nuevos diseños y métodos de ejecución.

De lo contrario, a pesar de todos los esfuerzos que se realicen para mejorar la regulación, tiempos de aprobación, reclutamiento y disponibilidad de centros de investigación, a futuro será complejo ejecutar estudios en donde no exista experiencia para su implementación.

### **Recomendaciones**

- Elaborar un plan de capacitación que establezca las necesidades técnicas de los equipos de investigación que deben abordarse para aumentar los ensayos clínicos ejecutados en el país, principalmente en etapas tempranas, con nuevos diseños de estudios y en terapias avanzadas.
- Generar cursos cortos sobre los nuevos diseños en ensayos clínicos.
- Incorporar cursos específicos sobre el impacto de los ensayos clínicos y proceso de ejecución en programas de formación de carreras de la salud.
- Apoyar el uso y el reconocimiento de las tecnologías de salud digital en ensayos clínicos.



## **6. Eficientar los procesos de aprobación de Comités de Ética**

Los tiempos de inicio de un ensayo clínico son uno de los principales factores de éxito de estos y es necesario que los tiempos de aprobación se realicen en 3- 4 semanas como máximo.

A pesar de no disponer de datos agregados públicos sobre los tiempos de aprobación de los comités de ética, los integrantes de la mesa concuerdan que los tiempos de aprobación son dispares entre un comité y otro, donde algunos de ellos tienen excesivos tiempos de aprobación, lo que se suma a que hay hospitales que solicitan ir a comités específicos de acuerdo con los servicios de salud al que pertenezca cada centro, imposibilitando seleccionar un comité de ética con mayor experiencia y menores tiempos en la aprobación.

### **Recomendaciones**

- Revisión de antecedentes en paralelo (simultáneo) por Comité de Ética e ISP, con una comunicación fluida entre ambos.
- Realizar un piloto de revisión de comité de ética rápida para ensayos clínicos de fase I, con el objetivo de reducir a la mitad el tiempo necesario para la aprobación.
- Fomentar que los directores de hospital permitan que los protocolos de los estudios sean revisados en cualquier Comité de Ética, independientemente de que este no sea el comité correspondiente de acuerdo con su servicio de salud.
- Generar un ordinario del ministerio de salud para dar facultades para que la decisión de un comité de ética sea replicable para los otros comités.
- Generar una plataforma que permita ver los avances de los procesos de aprobación de ensayos clínicos entre los diferentes comités de ética.
- Mejorar condiciones de funcionamiento y espacios de capacitación gratuitos de los comités de ética que permitan mejorar su organización y uniformidad.
- Aprobar el funcionamiento de Comités de Ética en regiones en las cuales no hay disponibilidad.



## **7. Fortalecer las regulaciones necesarias para la ejecución de ensayos clínicos en el país**

La ley Ricarte Soto es una ley de protección financiera para medicamentos de alto costo, que incorporó cambios sanitarios sustantivos en la regulación de ensayos clínicos, siendo más restrictiva que los estándares internacionales en cuanto a la provisión de tratamiento experimental post-ensayo y la responsabilidad frente a daños asociados al ensayo clínico.

Lo anterior fue realizado en busca de proteger a los sujetos de ensayos clínicos de riesgos que ya se encontraban protegidos con la regulación previa (Decreto N° 30/2013 y Resolución exenta 403/2015) y que actualmente la encuesta realizada por IMPACT Center demuestra que no son aspectos relevantes para la población. Por ejemplo, evidencia que el 89% de los encuestados considera que los ensayos clínicos son muy importantes para el descubrimiento y solo un 10% identifican los ensayos clínicos como estudios que representan riesgos para su salud o que pueden ocasionar efectos adversos. Adicionalmente, solo un 7% condicionaría su participación en un ensayo clínico al hecho de contar con acceso a la terapia o tratamiento post-participación.

Desde que entró en vigencia la ley Ricarte Soto en 2015, se generó un desincentivo para el ingreso de nuevos ensayos clínicos debido a sus estrictas condiciones, lo que implicó una caída del 39% de los ensayos clínicos realizados en Chile. Esta cifra se recuperó en los últimos años, pero reconfigurando la composición de los ensayos clínicos y centrándose en las áreas terapéuticas oncológicas.

Un ejemplo de lo anterior es que en 2023 el 41% de los ensayos clínicos corresponde exclusivamente a estudios oncológicos, mientras que otras áreas en donde existe un uso prolongado de tratamiento como inmunología, neurología, dermatología, oftalmología, entre otras, se encuentran representando en conjunto menos de un 35%.

Adicionalmente, Chile lidera el número de ensayos clínicos por millón de habitantes en la región, sin embargo, cuando evaluamos comparativamente el número en áreas relevantes de la salud pública como salud mental y enfermedades metabólicas, Chile pasa al segundo y quinto lugar, respectivamente.

Durante el 2020, debido a la pandemia y la necesidad de atraer ensayos clínicos en los nuevos medicamentos y vacunas contra Covid-19, se generaron leyes especiales que destrabaron lo impuesto por la ley Ricarte Soto solo para tratamientos contra Covid-19, con lo que Chile se convirtió en el país con más ensayos clínicos contra Covid-19 de la región, y la consecuente ventaja que ello implicó en el manejo de la pandemia.



No avanzar en la homologación de la regulación chilena con los estándares internacionales puede limitar la llegada de nuevas terapias que se encuentran en desarrollo en otros países, limitar la disponibilidad, dedicación e interés del personal de salud para llevar a cabo investigación, acotando la capacidad de obtención de herramientas y futuras opciones para el tratamiento de enfermedades en Chile.

## **Recomendaciones**

- Propiciar que las indicaciones del proyecto de ley, en primer trámite constitucional, sobre regulación de ensayos clínicos de productos farmacéuticos del boletín N° 13.829-11 estén en línea con la normativa internacional, de modo que Chile pueda ser competitivo en la atracción de ensayos clínicos en la región.
- Elaborar una regulación más clara, definida y específica para ensayos clínicos, donde se promueva la ejecución de las diferentes fases de ensayos clínicos y se aborde el proceso de ejecución, condiciones y responsabilidad de los diferentes actores.
- Impulsar una regulación específica para ensayos clínicos y aprobación regulatoria de terapias avanzadas.

## 9. REFERENCIAS

1. House of Commons, Research & Development spending. 16 March 2021
2. KPMG. Impact and value of the NIHR Clinical Research Network. Oct 2019. [www.nihr.ac.uk/impact-and-value-2019](http://www.nihr.ac.uk/impact-and-value-2019).
3. MinCiencia. Encuesta sobre gasto y personal en Investigación y Desarrollo (I+D) año 2021
4. Centro UC encuesta y estudios longitudinales, Encuesta sobre Inversión en Investigación clínica Empresas de la Industria Farmacéutica. 2024
5. Holliday J, Jones N, Cooke J. Organisational benefits of undertaking research in healthcare: an approach to uncover impact. BMC Res Notes. 2023 Oct 5;16(1):255
6. Jonker L, Fisher SJ. The correlation between National Health Service trusts' clinical trial activity and both mortality rates and care quality commission ratings: a retrospective cross-sectional study. Public Health. 2018 Apr;157:1–6.
7. Jonker L, Fisher SJ, Dagnan D. Patients admitted to more research-active hospitals have more confidence in staff and are better informed about their condition and medication: Results from a retrospective cross-sectional study. J Eval Clin Pract. 2020;26(1):203–8.
8. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.
9. Casalino LP, et al. Growth Of Specialized Hospitals And Impact On Access To Care. Health Aff (Millwood). 2016;35(6):1016-1024.
10. De Oliveira AM, et al. The Importance of Clinical Trials in the Advancement of Medicine. J Clin Diagn Res. 2017;11(4):XE01-XE03
11. Waterhouse D, Chunick S, Lauzon J, Battersby L, Fleming T, Smith C. Assessing the impact of health and clinical research in British Columbia health authorities. Healthc Manage Forum. 2019 Nov;32(6):280-287.
12. <https://www.rcp.ac.uk/news-and-media/news-and-opinion/royal-college-of-physicians-urges-more-nhs-trusts-to-benefit-from-the-research-effect/>
13. Calvario E. Intangible benefits of clinical trials: a survey on a hospital research community. Ann Ist Super Sanita. 2021 Jan-Mar;57(1):18-25.





14. Clarke M, Loudon K. Effects on patients of their healthcare practitioner's or institution's participation in clinical trials: a systematic review. *Trials*. 2011 Jan 20;12:16.
15. Jena AB, et al. Association Between Hospital Participation in Clinical Trials and Improved Surgical Outcomes. *JAMA Intern Med*. 2017;177(8):1087-1094.
16. Du Bois A, Rochon J, Lamparter C et al.. Pattern of care and impact of participation in clinical studies on the outcome in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:183– 91.
17. Rochon J, du Bois A. Clinical research in epithelial ovarian cancer and patients' outcome. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 7):vii16–19
18. Downing A, Morris EJ, Corrigan N, Sebag-Montefiore D, Finan PJ, Thomas JD, Chapman M, Hamilton R, Campbell H, Cameron D, Kaplan R, Parmar M, Stephens R, Seymour M, Gregory W, Selby P. High hospital research participation and improved colorectal cancer survival outcomes: a population-based study. *Gut*. 2017 Jan;66(1):89-96.
19. Majumdar SR, Roe MT, Peterson ED et al. Better outcomes for patients treated at hospitals that participate in clinical trials. *Arch Intern Med* 2008;168:657–62
20. Schwarz K, Parasuraman S, Singh S, Horowitz JD, Dawson DK, Frenneaux MP. The unspoken benefit of participation in a clinical trial. *Clin Med (Lond)*. 2021 Nov;21(6):e645-e647. doi: 10.7861/clinmed.2021-0292
21. <https://www.nihr.ac.uk/documents/202223-pres-executive-summary/34466>,
22. Ibelli, Fabiana B., Scublinsky, Dario, Acuña, Emilce, Higuera, Francisco, Vidal, Emanuel, & Iannantuono, Ruben. (2022). Grado de satisfacción con el proceso de consentimiento informado y la participación en ensayos clínicos. Un estudio en 3400 pacientes. *Medicina (Buenos Aires)*, 82(4), 534-543
23. Impact Center. Resultados no publicados.
24. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)
25. IQVIA. Pharmaceutical R&D process “Benefits of a clinical research strategy for Turkey”
26. Harrer, S., Shah, P., Antony, B., & Hu, J. (2019). Artificial intelligence for clinical trial design. *Trends in Pharmacological Sciences*, 40(8), 577–591. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.05.005>



26. Harrer, S., Shah, P., Antony, B., & Hu, J. (2019). Artificial intelligence for clinical trial design. *Trends in Pharmacological Sciences*, 40(8), 577–591. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.05.005>
27. IQVIA. *Global Trends in R&D 2024: Activity, Productivity, and Enablers*. 2024
28. [deis.minsal.cl](https://deis.minsal.cl)
29. Universidad de Los Andes. *Manual para la Estandarización de Estudios Clínicos en Chile*. 2016
30. CIOMS & WHO (2016). *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans*, Fourth Edition. 2016. Geneva.
31. <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
32. *Rev Med Chile* 2021; 149: 110-118
33. Farmaindustria. *I+D en la industria farmacéutica*. 2022
34. [Farmaindustria.es](https://farmaindustria.es)
35. The Association of the British Pharmaceutical Industry. *Clinical research in the UK: an opportunity for growth*. 2021
36. [accelerating-clinical-trials.europa.eu](https://accelerating-clinical-trials.europa.eu)
37. Deloitte. *Belgium as an innovative clinical trial location in Europe, 2022*
38. International Society for Cell and Gene Therapy. *Second global regulatory report: 2023 Q3-Q4*
39. Barroš LRC, Couto SCF, da Silva Santurio D, Paixão EA, Cardoso F, da Silva VJ, Klinger P, Ribeiro PDAC, Rós FA, Oliveira TGM, Rego EM, Ramos RN, Rocha V. Systematic Review of Available CAR-T Cell Trials around the World. *Cancers (Basel)*. 2022 May 27;14(11):2667.
40. Ministerio de Ciencia, Tecnología, Conocimiento e Innovación. *Estudio de casos de éxito de spin offs universitarias*, Agosto 2022.
41. Argotti, U., Leyens, L., Lisbona, C. et al. Comparison of the Latin America Regulation Landscape and International Reference Health Authorities to Hasten Drug Registration and Clinical Research Applications. *Ther Innov Regul Sci* 57, 1287–1297 (2023).



42. Dombernowsky, T., Haedersdal, M., Lassen, U. et al. Criteria for site selection in industry-sponsored clinical trials: a survey among decision-makers in biopharmaceutical companies and clinical research organizations. *Trials* 20, 708 (2019).

43. Dombernowsky T, Haedersdal M, Lassen U, Thomsen SF. Clinical trial allocation in multinational pharmaceutical companies - a qualitative study on influential factors. *Pharmacol Res Perspect*. 2017;5(3):e00317.

44. Gehring M, Taylor RS, Mellody M, Casteels B, Piazzini A, Gensini G, et al. Factors influencing clinical trial site selection in Europe: the Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study). *BMJ Open*. 2013;3(11):e002957

45. Gossen R. A site's best strategy for attracting new studies: Rebar Interactive; 2011: <http://rebarinteractive.com/patient-recruitment-business-development/>. Accessed June 2016.