

# IV

## NORMAS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

---

**Carles Vallvé**

Las normas de buena práctica clínica son un conjunto de condiciones que debe cumplir un ensayo clínico para asegurar que se ha efectuado siguiendo un protocolo científicamente adecuado, respetando los derechos de los pacientes incluidos en el mismo y garantizando la validez de los datos y resultados obtenidos. De hecho, en la definición de buena práctica clínica no se suele mencionar la validez científica del protocolo, pues se considera incluida en la exigencia de que el ensayo respete los derechos de los pacientes: un protocolo de ensayo clínico no sería éticamente aceptable si no fuera científicamente correcto.

La primera parte de la definición indica que el experimento debe realizarse según un **protocolo científicamente adecuado**. Precisar lo que se entiende por "científico" es extraordinariamente complejo, por lo que parece suficiente exigir que el protocolo responda a los principios establecidos por la *Food and Drug Administration* o instituciones similares para calificar el ensayo como "adecuado y bien controlado".

Estos principios son:

- los objetivos deben estar claramente definidos,
- el diseño experimental debe permitir una comparación válida con un grupo de control,

- el procedimiento de selección de pacientes debe asegurar que los sujetos padecen el proceso que se pretende estudiar,
- el método de asignación a las diferentes modalidades de tratamiento debe asegurar la formación de grupos comparables,
- se deben haber adoptado las medidas necesarias para reducir al máximo los sesgos de los sujetos y de los observadores,
- se debe disponer de métodos adecuados y bien definidos para registrar la respuesta de los pacientes, y
- los resultados del ensayo deben ser analizados adecuadamente.

A estas exigencias se pueden añadir otras dos:

- se debe demostrar la necesidad de efectuar el ensayo, en relación con la gravedad del proceso patológico estudiado, la necesidad de conocer mejor la eficacia del tratamiento y la existencia de razones que permitan suponer que el tratamiento en estudio puede aportar un beneficio adicional, y
- se debe prever la inclusión del número necesario de pacientes con el fin de asegurar que el estudio tendrá un poder suficiente.

La segunda parte de la definición se refiere a la **protección de los derechos de los pacientes** que participan en un ensayo clínico. El registro de un medicamento, es decir, la autorización de su comercialización, tiene por objeto proteger los derechos de la población en cuanto a la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos con que será tratada en caso de enfermedad. Cuando se trata de productos o sustancias cuya seguridad y eficacia todavía no ha sido demostrada (como ocurre con los productos en fase de investigación clínica), la protección de los pacientes que serán tratados con ellos exige una atención todavía más cuidadosa. Además, el método del ensayo clínico implica de manera inherente unos problemas que exigen profunda atención a cuestiones de índole ética:

- cuando se trata a un paciente con un medicamento de eficacia desconocida, se impide que sea tratado con un medicamento cuya eficacia tal vez se halle suficientemente demostrada,
- la asignación de los pacientes a los tratamientos se debe efectuar al azar, impidiéndoles que elijan el tratamiento que prefieren,
- el paciente, y en ocasiones el propio médico, desconocen el tratamiento asignado, lo que puede aportar una inquietud adicional sobre los resultados que se espera obtener,
- las mismas circunstancias se dan cuando el paciente es informado de que puede ser tratado con un placebo, y, por último,

- el paciente puede ser sometido a exploraciones que no son imprescindibles para el adecuado seguimiento de su enfermedad.

El primer intento de la era moderna de establecer normas éticas para la experimentación en el ser humano lo constituyó el llamado Código de Nuremberg, elaborado al final de la Segunda Guerra Mundial en respuesta a los crímenes cometidos (en ocasiones bajo la apariencia de investigación clínica) en campos de concentración nazis. Este código, no obstante, hacía más hincapié en los intereses de la sociedad que en los del propio paciente y se refería a los riesgos de carácter vital, pero no a las molestias que puede sufrir un paciente al ser incluido en un ensayo clínico. Por este motivo, en 1964 la Asociación Médica Mundial adoptó la denominada Declaración de Helsinki sobre investigación biomédica en el ser humano, posteriormente modificada en Tokio en 1975 y ratificada en las reuniones de la Asamblea Médica Mundial de Venecia en 1983, de Hong Kong en 1989, de Somerset West (Sudáfrica) en 1996 y de Edimburgo en 2000. Los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki estriban en la necesidad de que el protocolo de un ensayo clínico sea aprobado por un Comité Ético y la necesidad de consentimiento previo, libre e informado del paciente incluido en el mismo.

Ni el Código de Nuremberg ni la Declaración de Helsinki gozan de fuerza legal en Europa. Pero no hay que olvidar que el Comité de Ministros del Consejo de Europa aprobó en 1990 una recomendación sobre "Investigación médica en el ser humano", que recoge los elementos básicos de la Declaración de Helsinki. La importancia de este documento intergubernamental tal vez no ha sido suficientemente apreciada.

El tercer aspecto de la definición hace referencia a la **protección contra el fraude en la investigación médica**. El ser humano es capaz de delinquir y el delito más específico de la investigación es el fraude. Todos los que participen en un ensayo clínico (promotor, monitor, investigador y el propio paciente) pueden cometer este delito.

El **promotor** puede participar en un fraude si no establece los mecanismos necesarios para evitarlo, es decir, si no dispone de una estructura adecuada de garantía de calidad en investigación clínica. Hay que tener en cuenta, no obstante, que las primeras unidades de este tipo no se introdujeron efectivamente hasta 1977. En el momento actual, no todas las compañías disponen de este tipo de unidades.

El **monitor** está en condiciones óptimas para cometer fraude, especialmente cuando se trata de ensayos clínicos multicéntricos, pues es él quien recibe los formularios de registro de casos, quien los codifica y quien redacta el informe del ensayo clínico.

El **investigador** puede cometer muchos tipos de fraude en investigación clínica; en realidad existe una amplia bibliografía sobre este tema,

como el informe especial publicado en 1985 en el *New England Journal of Medicine*,<sup>1</sup> que expone las irregularidades detectadas por la FDA en inspecciones efectuadas a 41 investigadores que fueron sometidos a un proceso disciplinario. Estas irregularidades fueron detectadas en 964 inspecciones realizadas en el curso de 6 años y condujeron a la descalificación por la FDA de 41 investigadores, lo que da una frecuencia de descalificaciones de un 4%, cifra bastante elevada. Los resultados de estas inspecciones no son necesariamente representativos, porque no se efectuaron al azar, sino que se eligieron los ensayos que tenían mayor importancia para el eventual registro de nuevos medicamentos.

Un caso típico fue publicado en 1980 en el *Wall Street Journal*. El "Dr 24" había efectuado doce ensayos clínicos con psicofármacos para varios laboratorios farmacéuticos de gran importancia, tratando en cada ensayo sólo a 3 o 4 pacientes, en lugar de los 60 previstos en el protocolo. La esposa del "Dr 24" había cumplimentado los formularios de acuerdo con las siguientes instrucciones: "haz que les vaya mejor a casi todos, unos pocos han de quedar igual y algunos que vayan peor".

Recientemente la Asociación de la Industria Farmacéutica Británica ha incrementado sus actividades en este campo, denunciando casos de posible fraude ante el *General Medical Council* británico. Debe mencionarse que en estos casos las sanciones pueden ser muy importantes, e incluso pueden llegar a la suspensión profesional.<sup>3</sup>

En el caso del **paciente**, el fraude tiene características especiales: el fallo de la observancia de la prescripción, aunque, desde luego, no constituye un delito, puede influir decisivamente en los resultados de un ensayo clínico.

El problema de la falta de observancia de la prescripción induce a exponer un aspecto de las normas de buena práctica clínica que da lugar a un elevado porcentaje de irregularidades en caso de auditorías o de inspecciones por parte de las autoridades sanitarias: la supervisión de la distribución de las muestras de un producto en desarrollo clínico. En primer lugar, el investigador está obligado a registrar, con toda exactitud, la prescripción que efectúa a cada paciente incluido en un ensayo clínico y además debe efectuar un recuento de las unidades que éste debe devolverle una vez terminado el período de tratamiento. La finalidad de este registro estriba, lógicamente, en comprobar el grado de cumplimiento de la prescripción. Aunque en realidad parece que este método exagera ampliamente el grado de cumplimiento,<sup>2</sup> sigue siendo exigido porque se trata del procedimiento más simple de los disponibles para dicha finalidad, en todo caso mucho más simple que añadir marcadores biológicos a las muestras, efectuar determinaciones de niveles plasmáticos o utilizar dispensadores que registran electrónicamente cada abertura de frasco u otro contenedor que el paciente efectúe. Por otra parte, el investigador debe devolver al promotor todas las muestras que no han

sido utilizadas; esta medida tiene por objeto asegurar que los productos en fase de desarrollo clínico sean administrados exclusivamente a pacientes incluidos en ensayos clínicos.

Además, el promotor debe llevar un cuidadoso **registro de la distribución de las muestras** del producto en ensayo clínico. Para ello, debe disponer de un documento firmado por el farmacéutico del hospital, en el que se reconozca la recepción de las mismas. Esta obligación está condicionada históricamente: en 1960, con ocasión de la tragedia de la talidomida, la FDA tenía constancia de que unos 50 investigadores estaban utilizando este fármaco; posteriormente se comprobó que, en realidad, lo habían recibido 1.248 médicos y que se había administrado a más de 20.000 pacientes. Aunque en Estados Unidos sólo se produjeron 17 casos de focomelia (en Alemania se registraron más de 4.000), este hecho determinó el desarrollo de una estricta normativa en materia de ensayos clínicos con nuevos medicamentos, que quedó condensada en el documento *A Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drug*, más conocida como *IND*, y a una rígida supervisión de la distribución de los productos en fase de desarrollo clínico.

En cuanto a las **disposiciones legales**, el Título IV del Real Decreto 561/1993 (véase el Apéndice) dispone que los ensayos clínicos que se realicen en España se adaptarán a lo establecido en las "Normas de buena práctica clínica para ensayos clínicos con medicamentos en la Comunidad Europea"<sup>5</sup> elaboradas por la Comisión de las Comunidades Europeas, así como a posteriores revisiones de estas normas.

Por otra parte, las agencias de regulación y las asociaciones de la industria farmacéutica de la Unión Europea, Estados Unidos y Japón han promovido la Conferencia Internacional de Armonización, cuyo objetivo es facilitar el desarrollo y la disponibilidad de nuevos medicamentos. Entre los múltiples temas abordados, se encuentran las normas de buena práctica clínica, que fueron aprobadas por el Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Unión Europea en enero de 1996.<sup>6</sup> Esta normativa difiere en algunos aspectos de la mencionada en el párrafo anterior.<sup>5</sup> La correspondiente propuesta de Directiva<sup>7</sup> fue presentada al Consejo de la Unión Europea en noviembre de 1998.

En conclusión, la calidad de un ensayo clínico depende de un protocolo correcto, de unos formularios de registro de casos adecuadamente diseñados y de que el investigador clínico esté realmente interesado en la pregunta planteada en el ensayo clínico. Las normas de buena práctica clínica pueden contribuir a que se cumplan estas premisas, pero, fundamentalmente, se trata de un instrumento diseñado para demostrar que el ensayo se ha efectuado de acuerdo con las más estrictas exigencias científicas, respetando los derechos de los pacientes incluidos en el mismo y asegurando la validez de los datos y de los resultados obtenidos.

## **Bibliografía**

1. Shapiro MF, Charrow RP. Scientific misconduct in investigational drug trials. *N Engl J Med* 1985;312:731-6.
2. Pullar T, Kumar S, Tindall H, Feely M. Time to stop counting tablets? *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:163-8.
3. Anónimo. Tough line on UK clinical trial fraud. *Scrip* 1998;2392:7.
4. Food and Drug Administration. A notice of claimed investigational exemption for a new drug. Code of Federal Regulations, title 21, part 312. Washington DC: Government Printing Office, 1968.
5. CPMP Working Party on Efficacy of Drugs. Good clinical practice for trials on medicinal products in the European Community. *Pharmacol & Toxicol* 1990;67:361-72.
6. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline. Guideline for good clinical practice. Ginebra: ICH Secretariat, 1996.
7. Propuesta de Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a la aproximación de las disposiciones legislativas, reglamentarias y administrativas sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Boletín UE 9-1997 Mercado interior (8/8) (<http://europa.eu.int/abc/doc/off/bull/es/9709/p102015.htm>).