

revista

**MEDICA**

**de chile**

AÑO (VOL) 126, Nº 8, AGOSTO 1998

Publicación Oficial de la Sociedad Médica de Santiago y de sus filiales

---

ARTÍCULO ESPECIAL

## Buenas prácticas clínicas

Harold Mix S, Jacqueline Marovac<sup>1</sup>

### *Good clinical practice*

*Good clinical practice is the pattern of international standards to assure ethical and scientific quality in the design, conduction and report of studies that involve human beings. These standards are applied in pharmaceutical research, since they came out as regulations to register new medications. Nowadays, they are accepted as standard procedures in clinical research. They are enforced in developed countries since more than a decade and are currently being implemented in Latin America, thanks to an initiative of the pharmaceutical industries. The saturation and high costs of clinical research in Europe and United States, render Latin America as a potential region to conduct clinical studies. FDA, Europe and Japan accept data from abroad, if the studies are conducted following the norms of good clinical practice. It is therefore important that Chilean research centers and researchers become familiar with these norms and be prepared for their implementation.*

**(Key-words:** *Clinical protocols; Clinical trials; Pharmacology, clinical; Research design; Good Clinical Practice*)

Recibido el 7 de abril, 1998. Aceptado el 4 de mayo, 1998.

Boehringer Ingelheim Chile y Quintiles Latin America, Clinical Research Organization Chile

<sup>1</sup> Bachiller en Ciencias Médicas, San Francisco State University

El método científico es universal, pero no siempre se aceptan como confiables los resultados obtenidos por determinados grupos de trabajo. Especialmente cuando se confrontan teorías contrapuestas o cuando aparecen factores subjetivos, como los prejuicios respecto de la rigurosidad científica de un investigador en particular<sup>6</sup>.

El hecho de que la mayoría de los estudios con medicamentos sean patrocinados por la industria farmacéutica, no deja de provocar un cierto recelo en algunos médicos, respecto de la independencia que puedan tener los investigadores para su realización y la libre comunicación de los resultados.

Por otro lado, con cierta frecuencia se publican estudios carentes de ética, que no cuentan con el consentimiento informado de los pacientes, o bien ellos no tuvieron la posibilidad de retirarse libremente y fueron expuestos a riesgos innecesarios

con resultados que finalmente no aportaron nuevos elementos al conocimiento médico.

Otras publicaciones son definitivamente inexactas, aunque no hubiese existido la animosidad de cometer un fraude, se cometieron errores u omisiones que condujeron a resultados falsos, por la falta de un mecanismo de "validación" de cada etapa.

Ni siquiera los editores de las revistas científicas tienen los medios para detectar dichos errores, situación que obligó al Index Medicus a introducir el término MeSh de "Retraction of Publication", para identificar aquellos artículos que posteriormente han debido ser revocados por su escasa validez científica<sup>7</sup>.

Todos estos factores, así como la necesidad de tener un patrón de procedimientos en los estudios clínicos, culminaron con la creación de las buenas prácticas clínicas (BPC). En 1963 la FDA comenzó a ejercer una vigilancia en la conducción de estudios tendientes al registro de nuevos medicamentos<sup>8</sup>. Posteriormente estableció el programa de monitorización de la bio-investigación en 1977; y

Correspondencia a: Harold Mix S. Carlos Fernández 260, San Joaquín, Santiago. Fono: (562) 5208518. Fax: (562) 5567548. E-mail: hmix@bi.cl

las obligaciones de los investigadores y monitores en 1987. Del mismo año son las normativas de Francia, Reino Unido y Alemania. Los países nórdicos la aplican en 1989, el Comité para la Propiedad de Productos Medicinales de la Comunidad Europea<sup>9</sup> (CPMP) publicó sus lineamientos en 1991 y la OMS<sup>10</sup> en 1994. Luego de 8 años de trabajo permanente la Conferencia Internacional de Armonización de Registros de Medicamentos de uso en Humanos (ICH)<sup>11</sup>, permite asegurar hoy una equivalencia entre USA, Europa y Japón.

*Descripción:* es imposible resumir en el presente artículo, todos los aspectos detallados en las BPC, por tal motivo hemos seleccionado arbitrariamente aquellos puntos más relevantes

*Definición:* las BPC son el "patrón estándar por el cual los estudios clínicos se diseñan, implementan, monitorizan, auditan, registran, analizan y comunican, por lo que existe una seguridad pública de que los datos son creíbles, y que los derechos, la integridad y la confidencialidad de los sujetos está protegida<sup>12</sup>...".

Estos lineamientos pre-establecen por escrito los procedimientos, la organización, conducción, recolección de datos, documentación y verificación de los resultados para asegurar la alta calidad técnica de los estudios clínicos.

Las BPC exigen que los estudios sean realizados por investigadores calificados y conducidos de acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki<sup>13</sup>... Establecen los derechos de los pacientes<sup>14, 15</sup>, las responsabilidades de los investigadores<sup>16, 17</sup>, comités de ética, laboratorios farmacéuticos, patrocinadores y de las instituciones independientes de monitorización clínica conocidas por su sigla "CRO" Contract Research Organization, cuyo rol es velar por el cumplimiento minucioso de las BPC y emitir informes periódicos donde dejan constancia del grado de apego a estas normativas.

*Consentimiento informado*<sup>18, 19</sup>: Los aspectos críticos de un estudio clínico tienen su origen no sólo en los aspectos éticos pertenecientes a la protección de los sujetos sino también en los temas legales inherentes en la estrecha relación entre el patrocinador, el investigador y el sujeto. Central en esta relación están los principios del

consentimiento informado establecidos en la Declaración de Helsinki, además, algunos países tienen su propios requerimientos adicionales y éstos también deben ser acatados.

#### *Consentimiento informado*

- Es responsabilidad del investigador obtener el consentimiento informado.
- Se requiere el consentimiento por escrito en todos los casos.
- Debe ser obtenido antes de que cualquier procedimiento sea desarrollado.
- El sujeto debe tener suficiente tiempo para considerar su participación, sin coerción.
- Debe ser otorgada al sujeto información, respecto al estudio, escrita y oral.
- Debe usarse un lenguaje familiar para el sujeto, utilizando terminología llana.
- El investigador retiene una copia del formulario de consentimiento fechada y firmada.
- Una copia del consentimiento informado es dada al sujeto.

*Comités de ética*<sup>20</sup>: la integridad personal y el bienestar de los sujetos de investigación es responsabilidad final del investigador; pero la seguridad independiente de que los sujetos están protegidos es provista por un comité de ética y en el consentimiento informado libremente obtenido.

Muchos comités de ética están afiliados directamente con una institución; sin embargo, éstos también pueden ser independientes. En los Estados Unidos, las BPC establecen cómo deben estar constituidos los llamados Institutional Review Board (IRB), cuántos miembros deben estar presentes, sus antecedentes profesionales y la necesidad de mantener registros adecuados.

#### *Comités de ética*

- Se requiere de la revisión y aprobación escrita del protocolo, enmiendas y el consentimiento informado del comité de ética antes del inicio del estudio.
- Deben ser independientes, con una mezcla de personal médico y no médico de ambos sexos (ojalá con representantes de la comunidad y jurídicos); formado por 5 miembros.
- El propósito es salvaguardar los derechos y bienestar de los sujetos.
- Si el investigador es miembro del comité de ética, no puede participar en el proceso de

revisión del protocolo en cuestión y debe abstenerse de votar.

- El investigador mantiene correspondencia constante con el comité de ética informándoles de enmiendas, efectos adversos serios y el cierre del estudio.

*Visitas de selección de centros:* Su objetivo es establecer la factibilidad real que tiene un investigador y sus instalaciones técnicas para realizar un determinado protocolo. Tanto las autoridades reguladoras, como el patrocinador, requieren de estas visitas para asegurar que los estudios clínicos sean conducidos solamente por investigadores calificados, con sujetos e instalaciones adecuadas<sup>21</sup>.

*Reunión de investigadores:* Es imperativo que todo el personal del estudio comparta un entendimiento común del protocolo y sus responsabilidades. Si se trata de un estudio multicéntrico, usualmente se celebra una reunión de todos los investigadores y monitores clínicos. Esta reunión minimiza las interpretaciones variables y proporciona una oportunidad para revisar en detalle el protocolo, los procedimientos del estudio y las características farmacológicas o particulares del producto en investigación.

*Manual del investigador clínico (Clinical Investigator Brochure):* El manual es una compilación de los datos clínicos y no clínicos sobre el producto en investigación. Este normalmente incluye los datos químicos, farmacéuticos, toxicológicos, farmacocinéticos, farmacodinámicos y los resultados actualizados de estudios clínicos anteriores.

*Visita de iniciación de centro:* En esta visita el monitor confirma los procedimientos y responsabilidades de:

- Apego al protocolo.
- Consentimiento informado.
- Teléfono de contacto en caso de emergencia.
- Procedimientos para eventos adversos.
- Manejo y contabilidad del producto en investigación.
- Procedimientos de emergencia para rompimiento del cegado.
- Visitas de monitorización y verificación de fuente de datos.
- Procedimientos de aclaración de datos.

- Obligaciones contractuales y financiamiento.
- Análisis de datos, publicaciones y comunicaciones.

*Manejo del producto en investigación:* los medicamentos o accesorios utilizados en estudios clínicos pueden ser administrados solamente a los sujetos enrolados en estos estudios, bajo las condiciones especificadas en el protocolo. Debido a que el producto es de investigación, su almacenamiento, uso, contabilidad y disposición es mucho más controlada que los medicamentos comercializados en el país.

*Enrolamiento de sujetos al estudio:* Recién, después de la visita de iniciación, el investigador puede iniciar el enrolamiento de sujetos dentro del estudio. Cuando un sujeto potencial es identificado, el investigador debe discutir el protocolo con el sujeto para determinar su interés. Si el sujeto está interesado, el investigador debe proporcionarle una copia del consentimiento informado y cualquier otra información aprobada por el comité ético para revisar y discutir con su familia.

El investigador debe guardar un listado de todos los sujetos que han dado su consentimiento informado, conocido como listado de enrolamiento (*Screening Log*).

*Confidencialidad de los datos:* El investigador debe asegurar que está respetada la confidencialidad de toda la información acerca de los sujetos por todas las personas involucradas en el estudio clínico. Deben registrarse solamente las iniciales del sujeto en la documentación que será recolectada por el patrocinante.

*Formulario de reporte de casos (FRC):* es responsabilidad del investigador recolectar, registrar e informar los datos de sus pacientes correctamente, en los FRC, además de ser responsable de mantener registros precisos y completos de cada persona, durante toda la duración del estudio.

Todos los datos registrados en el FRC deben tener un respaldo en los llamados documentos fuentes (como la historia clínica de la institución, o cualquier otro documento original como radiografías, scanner, exámenes de laboratorio, fotografías, certificados, registros clínicos, observaciones, etc., necesarias para la reconstrucción y evaluación del estudio.

*Es importante destacar que en el FRC:*

- Las correcciones deben hacerse rayando a lo largo del valor incorrecto con una sola línea (dejando el dato original legible), anotar el nuevo dato, firma y fecha del cambio.
- Nunca usar líquidos correctores.
- Escribir legiblemente utilizando lápiz negro.
- Verificar cada página del FRC cuando esté completo.
- Mantener copias originales de los datos transcritos para verificación posterior.
- Firmar la FRC para confirmar que los datos han sido revisados y son un registro minucioso de la participación del sujeto en el estudio clínico.

*Visitas periódicas de monitorización*<sup>22</sup>: se entiende como monitorización al acto de supervisar el progreso del estudio clínico y asegurar que está siendo conducido, registrado y comunicado de acuerdo a lo estipulado en el protocolo y a las GCP, así como a los requerimientos legales competentes.

*El monitor desarrollará las siguientes funciones:*

- Verificar la documentación del consentimiento informado.
- Verificar adherencia al protocolo y enmiendas.
- Monitorizar los FRC.
- Verificar documentos fuentes y cotejar con FRC.
- Verificar la aceptabilidad continua de las instalaciones.
- Verificar que el inventario y la distribución del producto de investigación sea mantenido adecuadamente.

*Contactos telefónicos:* Es deseable que el investigador tenga contacto telefónico frecuente con el monitor durante la conducción del estudio. No es un sustituto adecuado de las visitas, pero sí es útil para resolver muchos asuntos entre las visitas al sitio.

*Informe de monitorización:* El informe de monitorización debe reflejar todo lo que está ocurriendo en el centro de ensayo para que una persona no familiarizada con el centro obtenga una imagen detallada y completa del lugar y su funcionamiento.

*Auditorías de garantía de calidad:* La unidad de garantía de calidad<sup>23, 24</sup>, de los patrocinadores

reevalúa los estudios clínicos para asegurar que éstos reúnen todos los requerimientos regulatorios y que la documentación permite la reconstrucción y verificación de los datos del estudio. Las compañías farmacéuticas rutinariamente auditan estudios claves<sup>25</sup>, así como un porcentaje aleatorio de centros. La notificación de una auditoría a un investigador no significa que la compañía sospeche de un mal manejo de su parte.

*Inspecciones reguladoras:* Las autoridades regulatorias (FDA) también establecen en sus normativas la facultad de auditar localmente cada centro y validar los datos mediante una inspección directa o de otros medios. Dichas auditorías son conducidas en orden de valorar el apego del investigador con las regulaciones, lineamientos, y para asegurar la seguridad y validez de los datos. Estas inspecciones son similares a la auditoría de garantía de calidad y los investigadores deben estar preparados para cooperar con ambos tipos de auditoría. La auditoría cubrirá todos los aspectos del estudio, incluyendo revisión y aprobación del comité ético, revisión de los FRC, adherencia al protocolo, procedimientos de consentimiento, procedimientos de contabilidad de medicamentos, informe de efectos adversos, etc<sup>26</sup>.

*Eventos adversos:* se entiende como una reacción adversa a una droga a toda noxa o respuesta no esperada de un medicamento, independiente de la dosis. Cuya relación causal con el efecto del medicamento es al menos razonablemente posible, o bien esta relación no puede ser descartada. La definición de evento adverso, en cambio, se refiere a cualquier evento intercurrente durante el curso del estudio, desfavorable o fortuito (como un accidente del tránsito), que puede o no estar relacionado con el efecto del producto en investigación.

*Los eventos adversos serios son todos aquellos eventos que tienen como resultado:*

- La muerte o ponen en peligro la vida del individuo.
- Requieren de hospitalización o su prolongación.
- Discapacidad o incapacidad temporal o permanente.
- Malformación congénita y/o cáncer.

La primera preocupación del investigador es tomar medidas inmediatas para salvaguardar al

sujeto (tanto su integridad física como mental). En los estudios cegados, es esencial que el investigador permanezca cegado a lo largo de todo el estudio, para asegurar la integridad de los datos. Sin embargo, en casos excepcionales, el investigador puede romper el cegado de un tratamiento, debiendo notificar al monitor en forma inmediata (ojalá antes de abrir) y debe documentarlo en el FRC, según los procedimientos detallados en el protocolo. El cegado debe ser abierto solamente para el sujeto específico.

En general, los eventos adversos graves o inesperados, capaces de afectar la seguridad del sujeto, deben también ser informados al comité de ética.

El método de informe de los efectos adversos debe estar establecido en el protocolo. El investigador debe seguir la recuperación completa del sujeto y proporcionar cualquier informe de seguimiento, si es necesario.

Deben existir también resúmenes globales de todos los efectos adversos proporcionados por la compañía farmacéutica, y deben actualizarse en el manual clínico del investigador.

*Visita de cierre de estudio clínico:* El objetivo de la visita de cierre del estudio es asegurar que el investigador y su personal han completado el estudio de acuerdo a los requerimientos del protocolo, y que el inventario del producto en investigación así como los archivos del investigador están completos.

Los FRC y los manuales de la investigación deben permanecer guardados, al menos por un período de 15 años, por la eventualidad de revisiones retrospectivas ulteriores.

#### COMENTARIOS

Ocasionalmente se escuchan comentarios mal intencionados en el sentido que los pacientes enrolados en estudios clínicos serían verdaderos "conejiillos de experimentación", pero la verdad es que la mayoría de los estudios multinacionales realizados en Chile corresponden a la Fase II b o III, vale decir cuando ya existe evidencia clínica sustancial de la seguridad y efectividad de la droga a nivel mundial.

Además, son estudios multicéntricos, vale decir el mismo protocolo ha sido aceptado por

otros comités de ética y es realizado en otros países de la misma forma.

En contraposición a esta postura escéptica, en los países desarrollados se comenta que "lo mejor que le puede ocurrir a un paciente es ser invitado a participar en un estudio de este tipo, ya que se le estará evaluando de una manera muy exhaustiva y rigurosa".

Actualmente el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), exige la evaluación del protocolo propuesto, un dossier resumido del producto y la solicitud del investigador principal, del patrocinador o de un "CRO". Además, se debe adjuntar las aprobaciones de los distintos comités de ética de cada institución donde se realizará tal ensayo.

Si el ISP aprueba el protocolo, emite una resolución sanitaria con la autorización de importar la droga o producto para el ensayo especificado en la solicitud. Esta resolución en ningún caso autoriza la comercialización del producto y tiene el exclusivo fin de la realización del estudio clínico.

Puesto que en Chile no existe hasta la fecha una reglamentación de cómo se deben realizar los estudios clínicos en humanos, proponemos el desafío de adoptar rigurosamente las normas de BPC que la comunidad científica internacional exige actualmente, con el fin de disminuir la brecha que existe entre los estudios latinoamericanos e internacionales.

Nuestra intención al escribir el presente artículo es incentivar a los investigadores nacionales a participar de estos interesantes protocolos, también el de motivar a las distintas instituciones para que instauren dentro de sus procedimientos internos estas normativas e implementen a la brevedad los comités de ética multidisciplinarios.

No quisiéramos dejar de mencionar que la participación de investigadores nacionales en este tipo de protocolos conlleva beneficios en experiencia clínica, metodología científica actual y un reconocimiento internacional. De esta forma, la investigación de alto nivel ya no sería un privilegio exclusivo de los países desarrollados, sino que poco a poco nos permite insertarnos en el concierto mundial.

A modo de información debemos señalar que también existen y están vigentes las buenas prácticas de laboratorio y las buenas prácticas de manufactura que velan por la buena calidad de la producción de los medicamentos aprobados para la venta<sup>27</sup>.

REFERENCIAS

1. *Code of Federal Regulations*. Food and Drugs Administration. Title 21, part 56 (US Government Printing Office, Washington DC, April 1, 1994).
2. *The Rules Governing Medicinal Products in the European Community*, Volume III, Addendum July 1990 (Directives 65/65/EEC, 75/318/EEC y 91/507/EEC).
3. RASMUSSEN SN. The clinician and good clinical practice standards (editorial). *Ugeskr Laeger* 1997; 159: 398.
4. FORTI IN, BAROUSSE AP, BERNABO JG. Auditoría de ensayos clínicos en Argentina. Evaluación de procedimientos operacionales normatizados en 12 centros. *Medicina* (B Aires) 1991; 51: 511-8.
5. *Code of Federal Regulations*. Food and Drugs Administration. Title 21, 312.120 (US Government Printing Office, Washington DC, April 1, 1994).
6. VALLVE C. La buena práctica clínica y la caja de Pandora (III). La fiabilidad de los datos. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 65-7.
7. HERNÁNDEZ VAQUERO D. En: *El artículo científico en Biomedicina: Normas para la publicación de trabajos*, CIBA-GEIGY SA, Barcelona 1993; 14.
8. *Investigational New Drug Regulations*, Food and Drug Administration USA, 1963.
9. ANONYMOUS. EEC note for guidance: good clinical practice for trials on medicinal products in the European Community. CPMP Working Party on Efficacy of Medicinal Products. *Pharmacol Toxicol* 1990; 67: 361-72.
10. WHO Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for Trials on Pharmaceutical Products, 1993.
11. ICH 4. Fourth International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Brussels, July 1997; 16-8.
12. *Dictionary of Clinical Research*, Brookwood Medical Publications Ltd, Feb. 1992; 50.
13. World Medical Association *Declaration of Helsinki: Recommendations Guiding Medical Doctors in Biomedical research Involving Human Subjects*, 18th World Congress Medical Assembly, Helsinki, Finland, 1964.
14. TRANTER J. The patient's rights in clinical research. *Prof Nurse* 1997; 12: 335-7.
15. OBERKLAID F, WAKE M. Doctors, parents and good clinical practice (editorial) *Med J Aust* 1997; 167: 181-2.
16. IDANPAAN-HEIKKILA JE. WHO guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products: responsibilities of the investigator. *Ann Med (Helsinki)* 1994; 26: 89-94.
17. DAL-RE R. Buena práctica clínica en ensayos clínicos: las responsabilidades del investigador. Encuesta a 827 médicos hospitalarios. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 423-7.
18. VALLVE C. La buena práctica clínica y la caja de Pandora (II). El consentimiento informado. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 19-22.
19. DAL-RE R. Elements of informed consent in clinical research with drugs: a survey of Spanish clinical investigators. *J Intern Med* 1992; 231: 375-9.
20. GLASA J, HOLOMAN J, KLEPANEC J, SOLTES L. Ethics committees and achievement of good clinical practice. *Therapie* 1996; 51: 369-72.
21. FRIEDERICHS E, SPITZER SG, BACH R. Efficacy and quality in clinical trials. Requirements to the investigator site. European Economic Community. *Arzneimittelforschung* 1994; 44: 182-4.
22. DAL-RE SAAVEDRA R. Investigación clínica: el monitor de ensayos clínicos y la "buena práctica clínica". *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 174-7.
23. APARO UL, CAPPELLONI D, CAVALLOTTI C, SESTI E, APARO A. The audit and QA in good clinical practice (GCP). [Italian] *Ann Ig* 1993; 5: 389-96.
24. BOLL M, BINDER J, SIEGEL A, GRUNDMANN R. Quality assurance in clinical studies: a necessity. *Z Exp Chir Transplant Kuenstl Organe* 1990; 23: 65-72.
25. DENT NJ. The changing role of quality assurance: an international industry perspective. *Qual Assurance* 1995; 4: 173-9.
26. POY E. *Objectives of QC systems and QA function in clinical research* *Qual Assurance* 1993; 2: 326-31.
27. LEGLER UF. Experiences with GLP/GCP from the pharmaceutical industry's viewpoint. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1993; 15: 233-6.