

## CAPÍTULO 17

### **BUENAS PRACTICAS CLINICAS (BPC) Y NORMAS ICH (CONFERENCIA INTERNACIONAL DE ARMONIZACION)**

JESÚS FRÍAS INIESTA

*Servicio de Farmacología Clínica  
Hospital Universitario La Paz  
Departamento de Farmacología y Terapéutica  
Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Madrid*

Buena práctica clínica es el nombre que ha sido acordado para una serie de procedimientos o normas diseñados con el fin de evitar errores y fraudes, así como para garantizar que los sujetos de una investigación clínica mantienen íntegros sus derechos durante la misma.

La Conferencia Internacional de Armonización las define como “Norma Internacional de calidad científica y ética dirigida al diseño, realización, registro y redacción de informes de ensayos que implican la participación de seres humanos”. El interés de esta norma reside en que su cumplimiento asegura públicamente la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los participantes en el ensayo, de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki, a la vez que garantiza la credibilidad de los datos obtenidos en un ensayo clínico.

La existencia de estas normas no es nuevo, y deviene de una serie de acontecimientos que en las últimas décadas fueron creando la conciencia necesaria para su desarrollo. En particular se podrían decir que existen tres tipos de razones o argumentos que las justifican, argumentos científicos, justificaciones éticas, y razonamientos económicos.

La argumentación científica reside en la cada día mayor necesidad de evitar errores y equivocaciones en el desarrollo de los nuevos medicamentos, a la vez que se dificulta también la repetición de algunos fraudes como los que se dieron en el pasado. Las justificaciones éticas se resumen tanto en el aseguramiento del respeto por los participantes como en la necesidad de asegurar la validez de los datos para la población general. En cuanto a la justificación económica se trataría de asegurar también la validez de los datos ante cualquier autoridad reguladora.

Puestas así las cosas, las normas de Buena Práctica Clínica (BPC), no son otra cosa que un conjunto de obligaciones de los promotores, monitores e investigadores que participan en la realización de los ensayos clínicos.

Desde un punto de vista histórico, las BPC actuales son herederas de una serie de normas o obligaciones que han ido formulándose por diferentes autoridades en el curso de los años, entre ellas las "Obligaciones para el monitor y el promotor" formuladas por la Food and Drug Administration (FDA) americana en 1977, las "Obligaciones para el investigador" de la misma FDA en 1978 y 1988, las "Nordic Guidelines" en 1989, las primeras Directrices Europeas (Documento III/3976/88) de Julio de 1991, las Recomendaciones BPC de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1994 o las normas BPC de la ICH en 1997.

Estas últimas normas responden ya al deseo general de unificar criterios, muy en la línea de la propia razón de ser de las BPC, ya que la ICH (International Conference on Harmonization), es una iniciativa conjunta de las autoridades reguladoras y de la industria farmacéutica para desarrollar discusiones técnicas y científicas sobre los requerimientos necesarios para asegurar la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos. Forman parte como miembros fundadores de la ICH las autoridades reguladoras de la Unión Europea (CPMP), de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA) y del Japón (MHW), y las asociaciones de la industria farmacéutica de estos mismos países, (EFPIA, PhRMA y JPMA). También forman parte como miembros observadores, la OMS, Canadá y la EFTA, así como la Federación Internacional de la Industria Farmacéutica (IFPMA).

### **Guía ICH de BPC**

El objetivo de la Guía BPC de la ICH es proveer de una norma unificada a la Unión Europea, Japón, y los Estados Unidos, facilitando de este modo la aceptación mutua de datos clínicos por las autoridades reguladoras de estas jurisdicciones.

La guía ICH de BPC acabó de redactarse en Junio de 1996, y está en distintas fases de incorporación a la legislación de cada una de las áreas geográficas de influencia. Así, en la Unión Europea el CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products), lo incorpora como documento en Julio de 1996, publicado como CPMP/ICH/135/95/Step5, añadiendo una nota explicativa (Explanatory Note and Comments) en CPMP/768/97. El Ministerio de Salud y Bienestar del Japón lo incorpora como ordenanza en Marzo de 1997 (PAB No. 430, Ordenanza No. 28 ), y la FDA lo publica en el Federal Register en Mayo 9, 1997, Vol. 62, No. 90, páginas 25691-25709.

La estructura de la Guía ICH de BPC está dividida en 8 partes:

- Glosario
- Principios de las BPC de la ICH
- Consejo institucional de revisión / Comité Ético Independiente.
- Investigador
- Promotor
- Protocolo de Ensayo Clínico / Enmiendas
- Manual del investigador
- Documentos esenciales

Cada una de estas partes desarrolla los objetivos, requisitos mínimos, documentos, responsabilidades y obligaciones de cada uno de los organismos o responsables del desarrollo clínico de un medicamento. Así, y a título meramente descriptivo, la Guía ICH define las siguientes obligaciones del investigador:

- Realizar el ensayo cumpliendo el protocolo.
- Explicar / comprobar el uso correcto del producto en investigación a cada sujeto.
- Dar al sujeto información oral y escrita concerniente al ensayo, y obtener el consentimiento informado firmado y fechado por el sujeto previamente a su participación.
- Garantizar que todas las personas implicadas respeten la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo.
- Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta tanto en el cuaderno de recogida de datos (CRD) como en la historia clínica.
- Facilitar el acceso a los datos / documentos originales para la monitorización del ensayo, auditorías e inspecciones reguladoras.
- Notificar inmediatamente los acontecimientos adversos graves o inesperados al promotor.
- Informar regularmente al CEIC de la marcha del ensayo.
- Corresponsabilizarse con el promotor de la elaboración del informe final del ensayo dando su acuerdo del mismo con su firma.
- Guardar los documentos de consentimiento informado firmados, la lista de códigos de identificación de los pacientes, los CRD editados y el resto de los documentos del estudio durante 15 años tras la finalización del mismo.
- Guardar la historia clínica de los sujetos y otros datos originales del estudio el máximo tiempo posible que permita el archivo de la instrucción (RD 561/93).

En cuanto al promotor, la guía ICH de BPC señala las siguientes obligaciones:

- Definir, establecer y asignar todas las funciones y obligaciones relacionadas con el ensayo.
- Instaurar y mantener unos sistemas de garantía y control de calidad por medio de PNTs
- Firmar junto al investigador protocolos y enmiendas
- Seleccionar al investigador de acuerdo con sus capacidades y medios.
- Proporcionar toda la información básica y clínica disponible.
- Obtener la autorización/conformidad por escrito de autoridades reguladoras, CEIC, director del centro, e investigador.
- Informar a investigadores, CEIC y autoridades reguladoras de todas las reacciones adversas (RA) al fármaco que sean graves o inesperadas.
- Nombrar un monitor para asegurar que el ensayo se realiza y documenta adecuadamente.
- Realizar auditorías para evaluar el cumplimiento del protocolo, PNTs, BPCs, y requisitos reguladores.
- Manufactura, empaquetado, etiquetado, codificación suministro y manejo del producto en investigación.
- Elaborar y distribuir los informes de los ensayos a las autoridades reguladoras. Asegurarse que los informes cumplen normas ICH.
- Aplicar un control de calidad a cada fase del manejo de datos para asegurar que son fiables y que se han procesado correctamente.

Por último, en cuanto al monitor, se señalan las siguientes obligaciones:

- Actuar como principal vía de comunicación entre promotor e investigador.
- Verificar que el investigador sigue el protocolo, y verificar que él y el personal realizan las funciones específicas del ensayo.
- Verificar la consecución del documento de consentimiento informado.
- Asegurar que el investigador recibe todos los documentos y todo el material necesario para el ensayo.
- Comprobar la fiabilidad e integridad de las anotaciones hechas en el CRD, contrastándolas con los documentos originales y con cualquier otro registro del ensayo.
- En particular debe verificar la exactitud de los datos, la corrección de las modificaciones, la anotación de las RA y enfermedades intercurrentes y todos los abandonos.

- Determinar si las notificaciones de RA se hacen en forma y plazo adecuado.
- Comprobar que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos es seguro y adecuado.
- Determinar si el investigador guarda los documentos esenciales.
- Comunicar al investigador las desviaciones del protocolo
- El monitor debe presentar informes de monitorización después de cada visita.

Si, como se decía al principio, las BPC han sido diseñadas para garantizar los derechos de los participantes y para evitar errores y fraudes, uno de los aspectos que trata se refiere las auditorías. En las BPC-ICH Auditoría se entiende como un examen independiente y sistemático de las actividades y documentos relacionados con el ensayo, para determinar si las actividades evaluadas relacionadas con el ensayo fueron realizadas, y si los datos fueron registrados, analizados y correctamente comunicados, de acuerdo con el protocolo, los procedimientos normalizados de trabajo del promotor, la buena práctica clínica, y los requisitos reguladores pertinentes.

De tal manera que en una auditoría se revisan, entre otros los siguientes aspectos:

- Responsabilidades y delegaciones
- Documentación de aprobación.
- Protocolo del estudio y enmiendas.
- Recibo y control de dispensación del fármaco.
- Cumplimiento del protocolo.
- Proceso de información y documentos de consentimiento.
- Verificación de datos originales.
- Notificación de Reacciones Adversas.
- Archivo de los documentos del estudio.

Ya para acabar, tenemos que señalar que estas normas de BPC tienen en España y en la Unión Europea el siguiente respaldo legislativo:

- Directriz, “Normas de buena práctica clínica para ensayos clínicos en la Comunidad Europea” (Documento III/3976/88; Julio de 1991)
- Directiva 91/507/CEE. Que confiere rango legal a los aspectos éticos, procedimientos normalizados de trabajo del promotor, y archivo de la documentación.

- CPMP/ICH/135/95. Guía ICH de BPC. Enero de 1997
- Propuesta de Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo. COM 1999 193 Final.
- Art. 65.7. de la Ley del Medicamento de 1990.
- Art. 45.3 del RD 561/1993 de Ensayos Clínicos.
- Título IV del RD 561/1993- Del Cumplimiento de las Normas de Buena Práctica Clínica.