



Investigación clínica y bioética

Análisis descriptivo de los hallazgos en auditorías de ensayos clínicos (2001-2007)

Descriptive analysis of audit findings in clinical trials (2001-2007)

Ana Aldea^{a,b,*}, Juan Francisco Tosca^c, Ernesto Vera^d y Carmen Tristán^d

^a Dirección General de Farmacia, Servicio Canario de Salud, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España

^b Unidad Central de Apoyo a la Investigación Clínica y Ensayos Clínicos, Consorcio de Apoyo a la Investigación Biomédica En Red (CAIBER), Madrid, España

^c Inspección de Servicios Sanitarios, Conselleria de Sanitat, Valencia, España

^d Servicio de Inspección de Buena Práctica Clínica, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de diciembre de 2009

Aceptado el 7 de enero de 2010

On-line el 6 de marzo de 2010

Introducción

En 1995 la Unión Europea (UE), junto con Japón y EE. UU., llegó a consensuar una guía de normas de Buena Práctica Clínica (BPC)¹ con la finalidad de garantizar los derechos y la seguridad de los sujetos participantes en un ensayo clínico y de asegurar la calidad de los resultados, desde el diseño del estudio hasta el registro de los datos y la publicación de informes.

El propósito inicial era que estas normas se cumplieran en aquellos ensayos clínicos que se presentasen como base para la autorización de comercialización de un nuevo fármaco, y facilitar la aceptación mutua de los resultados clínicos por parte de las autoridades reguladoras. Pero de hecho, los principios que se establecen en esta guía pueden aplicarse a estudios con otros objetivos o con otros diseños que también puedan afectar a la seguridad de los pacientes.

La BPC incluyó principios éticos y derechos conseguidos a lo largo de la historia (Código de Nuremberg, Informe Belmont, Declaración de Helsinki, etc.), por lo que se define como una norma internacional de calidad y ética científica.

En el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, ya se hacía referencia a la necesidad de seguir normas de BPC y se recogían unos aspectos mínimos que eran de obligado cumplimiento, y tienen que ser adaptables a las

posteriores revisiones que fuesen surgiendo de estas normas elaboradas en su momento por la Comisión de la UE.

Para asentar las bases legales y administrativas con respecto a los consensos posteriores, fue necesaria la transposición de las directivas europeas 2001/20/EC y 2005/28/EC, que regulan los ensayos clínicos con medicamentos y establecen los principios y las directrices detalladas de la BPC respecto a los medicamentos de investigación, así como los requisitos para autorizar la fabricación o la importación de estos medicamentos. Esto se hizo efectivo en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, que derogó al Real Decreto 561/1993 y a la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, modificada por la Orden SCO/362/2008, de 4 de febrero de 2008.

En el año 2001 se creó el Grupo de Trabajo de Inspección de BPC del Comité Técnico de Inspección en el seno de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, integrado por inspectores en BPC representantes de cada una de las comunidades autónomas.

La finalidad de este grupo es la de armonizar criterios de inspección, consensuar procedimientos de trabajo y debatir la clasificación de desviaciones halladas, tanto en el ámbito nacional como en el ámbito europeo, junto con inspectores de BPC de cada uno de los estados miembros de la UE.

Los hallazgos detectados en las inspecciones conllevarán como consecuencia la adopción de medidas que mejoren el funcionamiento del ensayo o inicien el procedimiento sancionador en los casos de infracciones graves o muy graves según la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos de uso humano.

Desde el año 2002 se han llevado a cabo 3 planes de inspección bianuales, que incluyen ensayos clínicos autorizados al amparo del Real Decreto 561/1993, y crece paulatinamente el número de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: a.aldea@gmail.com (A. Aldea).

• Todos los autores pertenecen al Grupo de Trabajo de Inspecciones de Buenas Prácticas Clínicas. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (ver composición en Anexo 1).

comunidades autónomas participantes y el número de ensayos clínicos y centros de investigación inspeccionados.

En la literatura científica podemos encontrar algunos artículos relacionados con desviaciones halladas en inspecciones realizadas por organismos y agencias reguladoras de otros países, como Japón o EE. UU., en los que por orden de frecuencia encabezaban las listas la falta de adherencia al protocolo, la falta de datos o datos mal cumplimentados en los cuadernos de recogida de datos, los problemas relacionados con el archivo de los documentos esenciales y las desviaciones relacionadas con el consentimiento informado²⁻⁴.

Nuestra hipótesis es que el disponer de un listado de desviaciones y su respectiva clasificación, datos que pueden extraerse de los informes de inspecciones anteriores, puede darnos una valoración aproximada del estado actual de la calidad de los ensayos clínicos. Esto, a su vez, contribuye a inducir una mejora del cumplimiento de las normas de BPC en futuros estudios de investigación clínica con medicamentos.

Objetivos

Conocer las desviaciones más frecuentes detectadas en las inspecciones de ensayos clínicos al amparo de la anterior normativa de ensayos clínicos.

Conocer las desviaciones más relevantes según la clasificación de desviaciones aprobada por el grupo de inspectores europeos de BPC.

Métodos

Se utilizaron los datos registrados en los informes de inspección de ensayos clínicos al amparo del Real Decreto 561/1993, que se corresponden con las inspecciones realizadas en los 3 planes coordinados bianuales finalizados (2002–2003, 2004–2005 y 2006–2007).

Estos datos se recogieron en un cuaderno sin dejar constancia del ensayo clínico, ni del nombre de los inspeccionados y de los inspectores así como tampoco la comunidad autónoma de la que provenía la información y que participaba voluntariamente.

Las desviaciones recogidas en los cuadernos estaban relacionadas con los siguientes apartados:

- **Ámbito de inspección:** consulta privada, atención primaria, hospital (público, privado o concertado) y de los hospitales públicos (de tercer nivel [universitarios o no universitarios] y otros hospitales [comarcales]).
- **Inspeccionado:** promotor (promotor o promotor-investigador), investigador, Servicio de Farmacia y Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).
- **Promotor:** procedimientos normalizados de trabajo (PNT), procedimiento de notificación de acontecimientos adversos graves (AAG) inesperados y si se han notificado, monitorización, redacción de informe final en tiempo establecido y otros por especificar.
- **Investigador:** relacionadas con las responsabilidades, relacionadas con el consentimiento informado (inclusión de todos los datos, las fechas y las firmas y obtención del consentimiento), relacionadas con la recogida de datos, falta de documentación en documento fuente, falta de adherencia al protocolo, problemas relacionados con el archivo (antes, durante y después de la realización del ensayo clínico) y relacionadas con la medicación.

Para la clasificación de las desviaciones, se empleó la traducción del documento «Grading of findings of GCP Inspections» realizado por el grupo de inspectores de BPC de la Agencia Europea de

Medicamentos («Ad hoc meeting of GCP inspection services»), y se consideraron como:

- **Críticas o muy graves:** procedimientos o prácticas que afectan negativamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los sujetos o la calidad y la integridad de los datos. Las desviaciones críticas se consideran totalmente inaceptables. Sus posibles consecuencias: rechazar los datos o iniciar procedimiento sancionador si procede. Las desviaciones clasificadas como críticas pueden incluir varias graves, poca calidad de los datos o ausencia de documentos originales. El fraude se incluye en este grupo.
- **Mayores o graves:** procedimientos o prácticas que podrían afectar negativamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los sujetos o la calidad y la integridad de los datos. Las desviaciones mayores son deficiencias graves y son directas violaciones de los principios de la BPC. Posibles consecuencias: los datos podrían rechazarse o podrían iniciar procedimiento sancionador si procede. Las desviaciones clasificadas como graves pueden incluir un patrón de desviaciones o numerosas desviaciones leves.
- **Leves:** procedimientos o prácticas que no se espera que afecten negativamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los sujetos o la calidad y la integridad de los datos. Posibles consecuencias: los hallazgos menores indican la necesidad de mejorar los procedimientos, las condiciones o las prácticas realizadas. Puntualización: muchas desviaciones leves podrían indicar una mala calidad y la suma podría considerarse como una desviación grave con sus consecuencias.

Resultados

Participaron de forma voluntaria 6 comunidades autónomas, que aportaron información de 23 inspecciones. Veintidós de ellas se habían realizado a centros de investigación, a 14 de ellos se les inspeccionó además el Servicio de Farmacia Hospitalaria y a 5 el CEIC. También se aportó información de la inspección realizada a 3 promotores, 2 de ellas coincidieron con la inspección a alguno de sus centros de investigación.

El ámbito de inspección predominante fue el hospital (21/22), y tan sólo una fue en un centro privado. No se recogió información de ninguna inspección en el ámbito de la atención primaria. De los hospitales, 16 eran de la red sanitaria pública, 4 eran centros concertados y uno era privado. Catorce de los 22 hospitales eran universitarios.

Desviaciones detectadas en centros de investigación

El número total de hallazgos recogidos en este estudio fue de 94. La clasificación en desviaciones críticas, graves o leves se ofrece desglosada en la [tabla 1](#).

Las más frecuentes fueron las relacionadas con el archivo, es decir, las relacionadas con el orden, las medidas de confidencialidad y los documentos esenciales relacionados con el archivo del investigador. Dentro de este archivo debería incluirse el listado de investigadores colaboradores así como el documento en el que se hace referencia a las funciones delegadas a cada uno de ellos. Pero si separamos estos hallazgos en un grupo aparte, las desviaciones relacionadas con listado y funciones de los colaboradores pasan a ser las más frecuentes (59%) y el resto de las relacionadas con archivo pasan a un segundo lugar (50%). Las desviaciones relacionadas con la falta de documentos esenciales del archivo son las siguientes:

- Antes de la realización del ensayo clínico, la desviación más frecuente fue la falta de informes de monitorización (7/22).

Tabla 1
Hallazgos de inspección en centros de investigación en España

Desviación	N.º de inspecciones (n=22)	Crítica	Grave	Leve	No clasificada
Falta de lista de investigadores colaboradores	11	0	2	9	0
Falta de asignación de funciones a los investigadores	13	0	2	11	0
Falta de documentos esenciales	11	1	2	1	7
Problemas de confidencialidad	9	1	6	1	1
Archivo desordenado	5	0	1	3	1
Datos incompletos en CRD	9	1	4	3	1
Datos mal recogidos	9	2	5	2	0
Mala corrección de los fallos	10	1	3	5	1
No consta en documento fuente la inclusión del sujeto en el ensayo clínico	9	3	3	3	0
No consta en documento fuente el resultado de pruebas	7	2	3	2	0
Falta de adherencia al protocolo:					
Sujeto que «no» cumple alguno de los criterios de selección	6	2	4	0	0
Visitas no realizadas según plan de trabajo	8	1	3	4	0
Consentimiento informado	5				0
Medicación (almacenamiento, etiquetado, etc.)	2		1	1	0
Total de desviaciones según clasificación europea		11	32	41	10

CRD: cuaderno de recogida de datos.

- Durante la realización del ensayo clínico, las desviaciones más frecuentes fueron la falta de hojas de firmas de personal autorizado para cumplimentar los cuadernos de recogida de datos, la falta de informes favorables del CEIC de enmiendas (5/22), la falta de notificaciones de AAG (4/22) y la falta de documentación en relación con el tratamiento de la medicación (3/22).
- Tras finalizar el ensayo clínico, las desviaciones más frecuentes fueron la falta de informe final de estudio (7/22) y la falta de documentación de la devolución/destrucción de medicamentos de investigación (5/22).

Después de las desviaciones relacionadas con las responsabilidades y con el archivo, el tercer lugar lo ocupa las desviaciones relacionadas con la recogida de datos en los cuadernos (10/22). En cuarto lugar (9/22) se registran las desviaciones relacionadas con la falta de información en documento fuente (inclusión en la historia clínica de alguna reseña relacionada con la participación del sujeto en el ensayo clínico) y en quinto lugar las desviaciones relacionadas con la falta de adherencia al protocolo (8/22).

En la falta de adherencia al protocolo se hace referencia a desviaciones relacionadas con:

- Visitas no realizadas según el plan de trabajo (8/22).
- Sujetos incluidos en el ensayo sin cumplir los criterios de inclusión (4/22).
- Otros: pruebas no realizadas, test diferentes a los aprobados, pautas de tratamiento diferentes al protocolo y falta de métodos de anticoncepción.

En último lugar, se registraron menos desviaciones en relación con:

- El consentimiento informado:
 - se detectaron datos incompletos (4/22) y
 - firma posterior a la inclusión del paciente (2/22).
- El almacenamiento de la medicación que se detectó como inadecuado en 2 inspecciones. Las desviaciones de este grupo estaban relacionadas con cambios de temperatura y con errores en el etiquetado de la medicación en otras 2, según viene establecido en el anexo 13 de normas de correcta fabricación.

Desviaciones detectadas en el promotor

Se recogieron datos de 3 inspecciones a promotores, 2 de los que tenían sus funciones delegadas a una Organización de

Investigación Clínica por Contrato (CRO), por eso se incluyeron las desviaciones detectadas.

Se recogió un total de 18 desviaciones, y el promedio de desviaciones por inspección fue de 6.

La clasificación de los hallazgos detectados fue la siguiente:

- Relacionadas con los PNT (2/3, leves).
- Relacionadas con la monitorización (3/3, 2 leves y una grave).
- Procedimiento de notificación de AAG e inesperados (1/3, leve).
- Falta de notificación de los AAG e inesperados por las autoridades sanitarias (1/3, leve).
- Relacionado con la realización de informe final en plazo establecido (1/3, leve).

Aparte de los referenciados anteriormente, se recogió en un campo abierto de «otros» lo siguiente:

- Contrato con la CRO sin definición de funciones delegadas (2/3, una grave y otra leve).
- Falta de auditoría previa de la CRO (2/3, las 2 graves).
- CRO con personal sin formación (1/3, muy grave).
- Falta de confidencialidad de los archivos (1/3, leve).
- Sistemas informáticos no validados (1/3, grave).
- Cierre de la base no documentado (1/3, grave).
- Póliza de seguro insuficiente (1/3, grave).

Discusión

Debemos tener en cuenta que el número de ensayos clínicos autorizados en España desde el 1997 hasta el 2003 oscila entre 525 y 600 por año. Estas cifras son muy superiores al número de ensayos clínicos inspeccionados en los planes coordinados durante ese mismo período: 20 ensayos clínicos inspeccionados, 91 inspecciones a centros y 11 inspecciones a promotores. Por este motivo, el número de inspecciones recogido para este análisis es un número muy pequeño en comparación con el número de centros de investigación existentes en España. El promedio de desviaciones por inspección a un centro de investigación es de 4,3 para el período de 2001-2007 (94/22). En Japón fue de 4,62 en el período de 1997-1999 (1.529/331; número de ensayos clínicos autorizados: 775), de 12 en el año fiscal 2001 (912/147; número de ensayos clínicos autorizados: 238) y de 7,18 en el año fiscal 2002 (1.627/136; número de ensayos clínicos autorizados: 226).

Tabla 2
Hallazgos de inspecciones en EE. UU., Japón y España

Desviaciones	EE. UU. (1997), Saito et al ⁴	Japón (1997-1999), Saito et al ²⁻⁴	Japón (2002-2003), Saito et al ²⁻⁴	España (2002-2007)
	N.º de inspecciones con hallazgos, %			
Falta de adherencia al protocolo	25	14,7	48,2	36,4
Falta de datos/mala recogida de datos en CRD	20	43,6	16	45,4
Consentimiento informado	21	1,8	4,7	22,7
Contabilidad inadecuada de medicación	13	4,7	1,2	ND
Problemas relacionados con el archivo	ND	11,1	17,5	50
Falta de listado de investigadores colaboradores	ND	4,1	ND	50
Falta en archivo de informes favorables del CEIC de enmiendas	ND	2,4	ND	22,5

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica; CRD: cuaderno de recogida de datos; ND: no disponible.

La mayor parte de las desviaciones se han catalogado como faltas leves, pero hay que reconocer que el número de graves y muy graves juntas, que son las que podrían afectar o las que afectan negativamente a la seguridad de pacientes o a la calidad de datos, es mayor.

Entre las muy graves se recogen la falta de documentos esenciales en los archivos, las deficiencias en mantener la confidencialidad, los datos mal corregidos o incompletos de los cuadernos, el no dejar constancia en la historia clínica de la inclusión del paciente en el ensayo clínico ni de los resultados de pruebas realizadas y los datos incompletos en el consentimiento informado.

Las desviaciones más frecuentes en Japón y EE. UU. (tabla 2) están relacionadas con el archivo, la cumplimentación de cuadernos de recogida de datos y la falta de adherencia al protocolo, similares en frecuencia a las detectadas en nuestro trabajo.

Es probable que algunas de estas desviaciones se hubiesen podido corregir con una adecuada monitorización, recordemos que se encontraron desviaciones relacionadas con la monitorización en las 3 inspecciones realizadas a promotores. Por lo que esto, junto con la falta de formación en BPC del personal de las CRO, es uno de los elementos clave en los que adoptar medidas de mejora. Esta discusión también se reflejó en una publicación alemana⁵, en la que se recogían resultados de auditorías a 17 CRO alemanas, donde los hallazgos mayores estaban relacionados con personal no entrenado en BPC, la falta de actualización de PNT, la falta de controles de calidad, la falta de chequeos de temperatura o la validación insuficiente de sistemas informáticos.

De entre las desviaciones halladas entre promotores, la catalogada como muy grave o crítica fue la falta de formación del personal de la CRO en BPC. Las graves estaban relacionadas con la monitorización, los sistemas de información no validados, la póliza de seguro insuficiente, el cierre de base de datos no documentado y la falta de informe final del ensayo clínico dentro de plazo.

Otro de los aspectos que llama la atención es la discrepancia de clasificación ante algunos hallazgos, como, por ejemplo, considerar grave y leve la falta de notificación de los AAG o la fecha de la firma del consentimiento informado posterior a la inclusión del sujeto en el ensayo, en uno muy grave y en otro leve. Para entrar a valorar estos casos, deberíamos tener en cuenta las características de cada uno de los ensayos clínicos además de que la variabilidad interindividual quede sin minimizar entre inspectores a pesar de la elaboración de procedimientos de trabajo homogéneos y presentación de resultados en reuniones de grupo.

Por todo esto, a la luz de este análisis, es evidente que se necesita reforzar la formación de investigadores, monitores y promotores en BPC. Sería interesante dotar a los centros de investigación de más personal destinado exclusivamente a reforzar la actividad del investigador antes, durante o después de la realización de un ensayo clínico.

Las desviaciones que se han detectado en las inspecciones no afectan en su mayoría de forma negativa ni a los pacientes ni a la calidad de los datos del ensayo clínico.

Serán necesarias más inspecciones para evaluar si el acto de inspección por sí mismo influye en la mejora de la calidad de los ensayos clínicos.

Agradecimientos

La autora principal desea expresar su agradecimiento a D. Rodolfo Ríos Rull, Jefe de Servicio de Ordenación Farmacéutica de la Dirección General de Farmacia del Servicio Canario de Salud, y a Dña. M. Dolores Garrido Yebra, técnico de la misma entidad, por el apoyo prestado en la realización de este trabajo.

Anexo 1

Grupo de Trabajo de Inspección de Buenas Prácticas Clínicas del Comité Técnico de Inspección de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y comunidades autónomas:

Juan Francisco Tosca (Valencia), Carmen Tristán (AEMPS), Ernesto Vera (AEMPS), Fernando Antúnez (Andalucía), Ana Ballester (Aragón), Javier Fidalgo (Asturias), Gemma Melero (Baleares), Ana Aldea (Canarias), Raquel Olalla (Cantabria), Mónica Gómara (Cantabria), Ana Figueroa (Castilla La Mancha), Leticia Gamó (Castilla La Mancha), José María Fernández (Castilla León), Carmen del Amo (Castilla León), Teresa Martí (Cataluña), Ángel Galán (Extremadura), Rosario Sevilla (Extremadura), Rosa Courel (Galicia), Carmen Herce (La Rioja), Carmen Aguado (Madrid), María Paz Marcos (Ministerio de Defensa), Clara María Rueda (Murcia), Eugenio Izu (Navarra) y María José Bartual (Valencia).

Información adicional

La sección Investigación Clínica y Bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a los Comités Éticos de Investigación Clínica El objetivo de ICB es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España (<http://www.icbdigital.org/>). Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esta sección: Chiesi España, Grupo Ferrer Internacional, Grünenthal España, Bayer HealthCare, Pharma Mar, Roche Farma y Astra Zeneca.

Bibliografía

- Guideline for good clinical practice. International conference on Harmonization (ICH). Harmonized tripartite guidelines (Step 4). Geneva: ICH-secretariat; 1996.

2. Saito K, Kodama Y, Ono S, Mutoh M, Kawashima S, Fujimura A. Quality of japanese clinical trials estimated from good clinical practice audit findings. *Am J Ther*. 2006;13:127–33.
3. Saito K, Kodama Y, Ono S, Mutoh M, Kawashima S, Fujimura A. Current status of quality in japanese clinical trials. *Contem Clin Trials*. 2005;26:503–9.
4. Saito K, Kodama Y, Ono S, Fujimura A. Recent changes in quality in japanese clinical trials. *Ann Pharmacother*. 2004;38 (1):151–5.
5. Chase D, Gierend M, Letzel H, Ludwig S. System audit of contract research organizations in Germany. *Int J Pharm Med*. 2001;15:191–3.