

ENSAYOS CLÍNICOS

PROCEDIMIENTOS DE CALIDAD EN FARMACIA HOSPITALARIA

ENSAYOS CLÍNICOS PROCEDIMIENTO DE CALIDAD EN FARMACIA HOSPITALARIA

CON LA COLABORACIÓN DE:



EECC

GRUPO DE ENSAYOS CLÍNICOS



Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

ENSAYOS CLÍNICOS

PROCEDIMIENTOS DE CALIDAD EN FARMACIA HOSPITALARIA

PRÓLOGO

Desarrollar e implementar procedimientos de calidad en los servicios de farmacia hospitalaria es la mejor garantía para asegurar que hacemos correctamente, las cosas que son correctas, en nuestra actividad profesional. En el caso de los ensayos clínicos, esta exigencia es doble. En efecto, debemos realizar las funciones que el marco legal define en la ley de garantías y uso racional del medicamento y productos sanitarios para los servicios de farmacia. Y además, como farmacéuticos de hospital a través de la participación de los Comités Éticos de Investigación Clínica tenemos un compromiso para garantizar la idoneidad, transparencia y respeto a los postulados éticos de toda investigación efectuada en seres humanos.

En este contexto, este manual supone un avance muy importante, por cuanto en el mismo se definen de forma explícita los procedimientos relacionados con la gestión de ensayos clínicos y se profundiza en las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) que son necesarias para garantizar la calidad de los mismos desde el ámbito de la farmacia hospitalaria. De hecho, la metodología utilizada, basada en la gestión por procesos y la exhaustividad de su abordaje en cada uno de los capítulos, convierten esta obra en un referente de obligada consulta para los farmacéuticos de hospital.

Su aplicación práctica, es evidente por cuanto en la misma se definen los requisitos mínimos, diagramas de flujo e indicadores de calidad para cada uno de los subprocesos que engloban los ensayos clínicos; esto es: Inicio del ensayo, recepción, almacenamiento, fabricación, preparación, dispensación, devolución de medicamentos en investigación, además de la contabilidad, monitorización y cierre del ensayo.

Es importante, resaltar que la existencia de unos procedimientos escritos, elaborados y consensuados por los miembros del grupo de trabajo de Ensayos Clínicos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, permiten ofrecer una imagen pública de cara a los distintos actores que intervienen durante la realización de un ensayo clínico (investigadores, promotores, monitores, autoridades sanitarias, fundaciones), y posibilitan reivindicar el importante papel del farmacéutico en el soporte y el diseño de la investigación sanitaria.

Enhorabuena a todos los autores de la obra y mis deseos para que el entusiasmo puesto en su realización, sea refrendado en la práctica asistencial de la gestión de los ensayos clínicos con un incremento de la calidad ofrecida desde los servicios de farmacia. Estoy seguro que así será.

José Luis Poveda Andrés
Presidente de la SEFH

Editado por: **Astellas Pharma, S.A.**
Parque Empresarial La Finca
Paseo del Club Deportivo, 1, Bloque 14, Planta 2
28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)

Coordinada: **Nombre y Apellidos, 2012**

Primera edición: **Mes de 2012**

Depósito Legal: **X/00000/0000**

ISBN: **000-00-000-0000-0**

Diseño: **HH Global**

Impresión: **Imprenta**



ÍNDICE DE AUTORES

Lourdes Arias Fernández

JEFE DEL SERVICIO DE FARMACIA. ESPECIALISTA EN FARMACIA HOSPITALARIA.
HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS. MADRID.
COMITÉ COORDINADOR DEL GRUPO ENSAYOS CLÍNICOS. SEFH.

María José Bovaira García

ESPECIALISTA EN FARMACIA HOSPITALARIA.
HOSPITAL ARNAU DE VILANOVA. VALENCIA.

Begoña Gómez Pérez

ADJUNTA DEL SERVICIO DE FARMACIA. ESPECIALISTA EN FARMACIA HOSPITALARIA.
HOSPITAL UNIVERSITARI CLINIC. BARCELONA.
VICEPRESIDENTA CEIC HOSPITAL UNIVERSITARI CLINIC. BARCELONA.
COMITÉ COORDINADOR DEL GRUPO DE ENSAYOS CLÍNICOS. SEFH.

Angela Idoipe Tomás

JEFE DE SECCIÓN DE FARMACIA. ESPECIALISTA EN FARMACIA HOSPITALARIA.
HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET. ZARAGOZA.
VOCAL CEIC DE ARAGÓN.
COMITÉ COORDINADOR DEL GRUPO ENSAYOS CLÍNICOS. SEFH.

Aránzazu Linares Alarcón

ADJUNTA DEL SERVICIO DE FARMACIA. ESPECIALISTA EN FARMACIA HOSPITALARIA.
HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO CARLOS HAYA. MÁLAGA.
VOCAL CEI MÁLAGA NORDESTE.
COMITÉ COORDINADOR DEL GRUPO ENSAYOS CLÍNICOS. SEFH.

Concepción Martínez Nieto

ADJUNTA DEL SERVICIO DE FARMACIA. ESPECIALISTA EN FARMACIA HOSPITALARIA.
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA. MADRID.
VOCAL CEIC HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA.
VOCAL CEIC HOSPITAL PUERTA DE HIERRO. MAJADAHONDA.
COMITÉ COORDINADOR DEL GRUPO ENSAYOS CLÍNICOS. SEFH.

Ana Mur Mur

ADJUNTA DEL SERVICIO DE FARMACIA. ESPECIALISTA EN FARMACIA HOSPITALARIA.
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN. MADRID.
VOCAL CEIC HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN. MADRID.
COMITÉ COORDINADOR DEL GRUPO ENSAYOS CLÍNICOS. SEFH.

Carmen Rosado María

ADJUNTA DEL SERVICIO DE FARMACIA. ESPECIALISTA EN FARMACIA HOSPITALARIA.
HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS.
COMITÉ COORDINADOR DEL GRUPO ENSAYOS CLÍNICOS. SEFH.

Marta Sáenz de Tejada

ESPECIALISTA EN FARMACIA HOSPITALARIA.
HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS. MADRID.

Pilar Suñé Martín

ADJUNTA DEL SERVICIO DE FARMACIA. ESPECIALISTA EN FARMACIA HOSPITALARIA.
HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON. BARCELONA.
VOCAL CEIC HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON.
COMITÉ COORDINADOR DEL GRUPO ENSAYOS CLÍNICOS. SEFH.

María Tordera Baviera

ADJUNTA DEL SERVICIO DE FARMACIA. ESPECIALISTA EN FARMACIA HOSPITALARIA.
HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE. VALENCIA.
VOCAL CEIC HOSPITAL LA FE.
COORDINADOR DEL GRUPO ENSAYOS CLÍNICOS. SEFH.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN.....	8
DIAGRAMA DE FLUJO DE ENSAYOS CLÍNICOS EN FARMACIA HOSPITALARIA	9
DIAGRAMA DE PROCESOS CON ENTRADAS Y SALIDAS	10
CAPÍTULO 01	
Inicio del ensayo clínico.....	13
CAPÍTULO 02	
Recepción de medicamentos en investigación	21
CAPÍTULO 03	
Custodia de medicamentos en investigación	27
CAPÍTULO 04	
Fabricación de medicamentos en investigación	35
CAPÍTULO 05	
Preparación, aleatorización y enmascaramiento de ensayos clínicos	43
CAPÍTULO 06	
Dispensación de medicamentos en investigación	53
CAPÍTULO 07	
Destrucción o devolución a promotor de medicamentos en investigación	61
CAPÍTULO 08	
Contabilidad de medicamentos en investigación.....	67
CAPÍTULO 09	
Monitorización y seguimiento de ensayos clínicos.....	71
CAPÍTULO 10	
Cierre del ensayo clínico	75
GLOSARIO	80
ABREVIATURAS	82
BIBLIOGRAFÍA	83
NORMATIVA LEGAL REFERENTE A ÉTICA Y DERECHOS DEL PACIENTE.....	84

Introducción

OBJETIVOS

El objetivo de este documento es definir y redactar unos procedimientos de calidad relacionados con la gestión de ensayos clínicos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria. El documento se presenta agrupado en procesos, englobando todas las funciones que puede llevar a cabo el Servicio de Farmacia en la gestión de ensayos clínicos, ya sean aquellas que vienen definidas según la legislación vigente en nuestro entorno (recepción, custodia y dispensación del medicamento en investigación), como las que se pueden llevar a cabo, según requiera el protocolo, previo acuerdo con el promotor y/o el investigador.

Para cada proceso se definirá objetivo, descripción general, requisitos mínimos, indicadores de calidad y diagramas de flujo y anexos, si procede.

ALCANCE

Todos los ensayos clínicos con medicamentos que se lleven a cabo en el área de influencia de un Servicio de Farmacia Hospitalaria.

RECURSOS, LOGÍSTICA Y PERSONAL

- Integración de la gestión del medicamento en investigación en el funcionamiento global del servicio aprovechando su infraestructura.
- Conservación de los medicamentos en investigación en un área específica, identificada, separada físicamente y diferenciada de la medicación convencional.
- Establecimiento de un circuito diferenciado para el medicamento en investigación y definición de una unidad funcional y física que englobe todas las actividades relacionadas con los ensayos clínicos. Utilización de impresos específicos para la gestión de los medicamentos en investigación (por ejemplo, receta especial diferenciada de las utilizadas para la medicación convencional).
- Personal especializado, e incluso específico, si procede por el volumen de ensayos clínicos en el hospital.
- Mantenimiento de un archivo con toda la documentación relacionada con los ensayos clínicos, así como un registro de todas las actividades llevadas a cabo.
- Establecimiento de mecanismos de seguridad que garanticen la confidencialidad del protocolo y de los sujetos del ensayo, así como la integridad de los datos gestionados.
- Elaboración y seguimiento de unos procedimientos normalizados de trabajo que engloben toda la actividad relacionada con la gestión de los medicamentos en investigación.
- Elaboración de procedimientos específicos para cada ensayo clínico (Normas de dispensación, preparación, etc.).

DIAGRAMA DE FLUJO DE ENSAYOS CLÍNICOS EN FARMACIA HOSPITALARIA

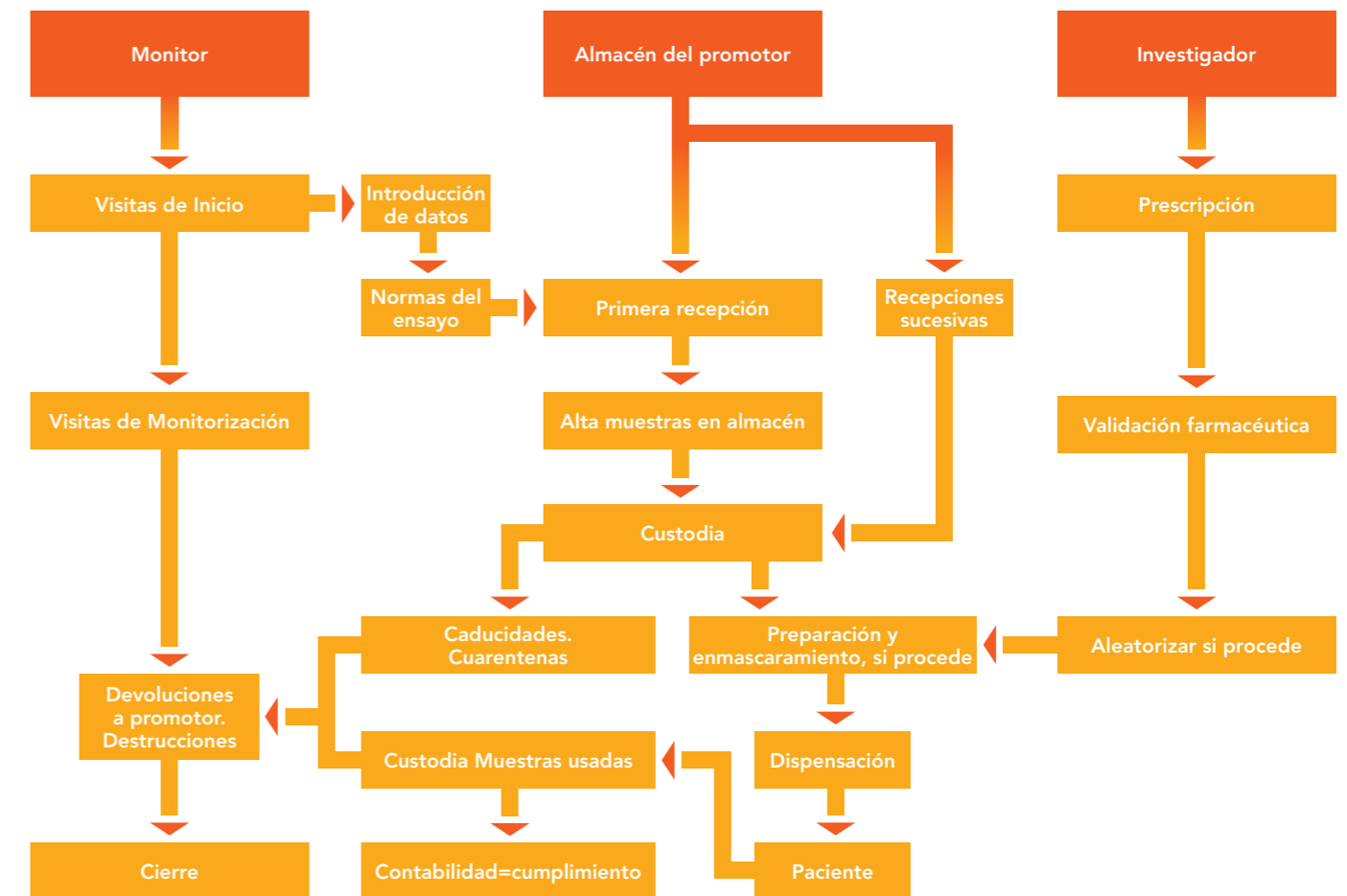


DIAGRAMA DE PROCESOS CON ENTRADAS Y SALIDAS

UNIDAD: ENSAYOS CLÍNICOS
 CLIENTES: PROMOTOR/MONITOR, PACIENTE, INVESTIGADOR, FUNDACIÓN, OTRAS ÁREAS DEL SERVICIO...



- ENTRADAS:**
- Ensayos (Visita de inicio)
 - Archivo del ensayo (electrónico o papel)
 - Muestras (primera recepción)
 - Muestras (resto recepciones)
 - Prescripciones
 - Solicitudes de dispensación en bloque
 - Acuses de recibo
 - Dispositivos de control de temperatura en la recepción
 - Controles de temperatura propios
 - Certificados de análisis
 - Monitorizaciones
 - Muestras para destruir
 - Muestras para devolver
 - Muestras usadas devueltas por pacientes
 - Modificaciones del archivo del ensayo
 - Emails
 - Correspondencia
 - Cambios monitor

- SALIDAS:**
- Registros en base de datos
 - Carpeta del ensayo clínico
 - Registros de entradas y salidas
 - Registros de contabilidad por muestras
 - Registros de temperatura de recepción
 - Registros de temperatura de custodia
 - Registros de dispensaciones por paciente
 - Registros de excursiones de temperatura y cuarentenas
 - Registros de incidencias
 - Registros de devolución o destrucción
 - Registros de devolución de pacientes
 - Registros de cierre del ensayo
 - Registros de preparación
 - Registros de contabilidad
 - Registros de personal autorizado a dispensar medicación
 - Hojas de información al paciente
 - Registros de Fabricación
 - Inventarios y caducidades

DIAGRAMA DE PROCESOS ENFOCADO A CLIENTE: PROMOTOR/MONITOR

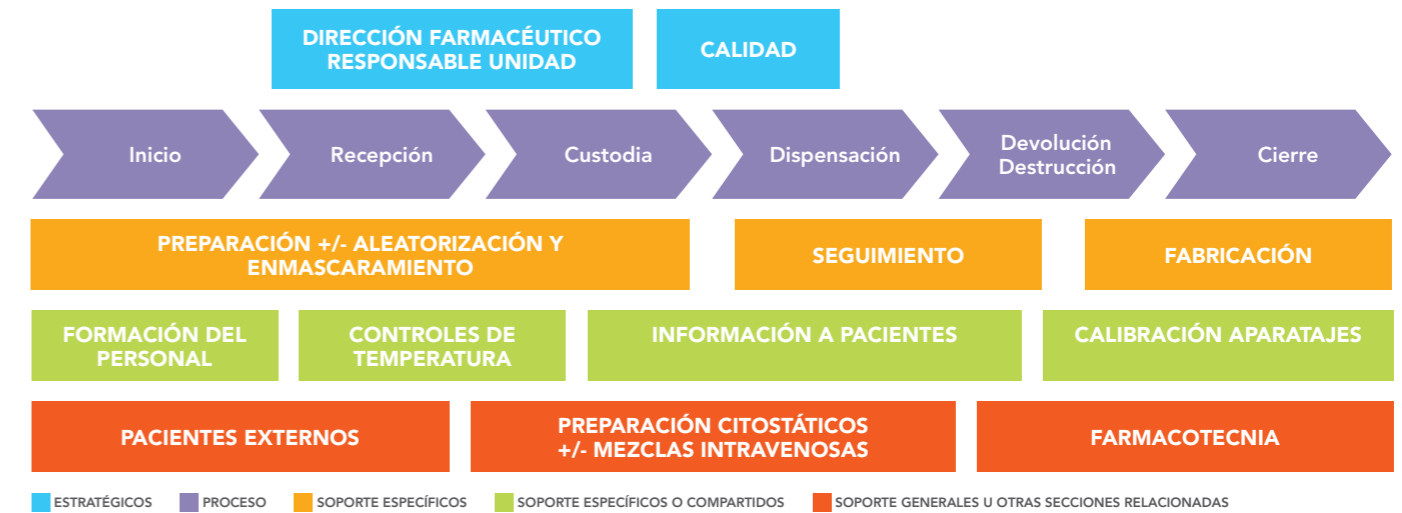
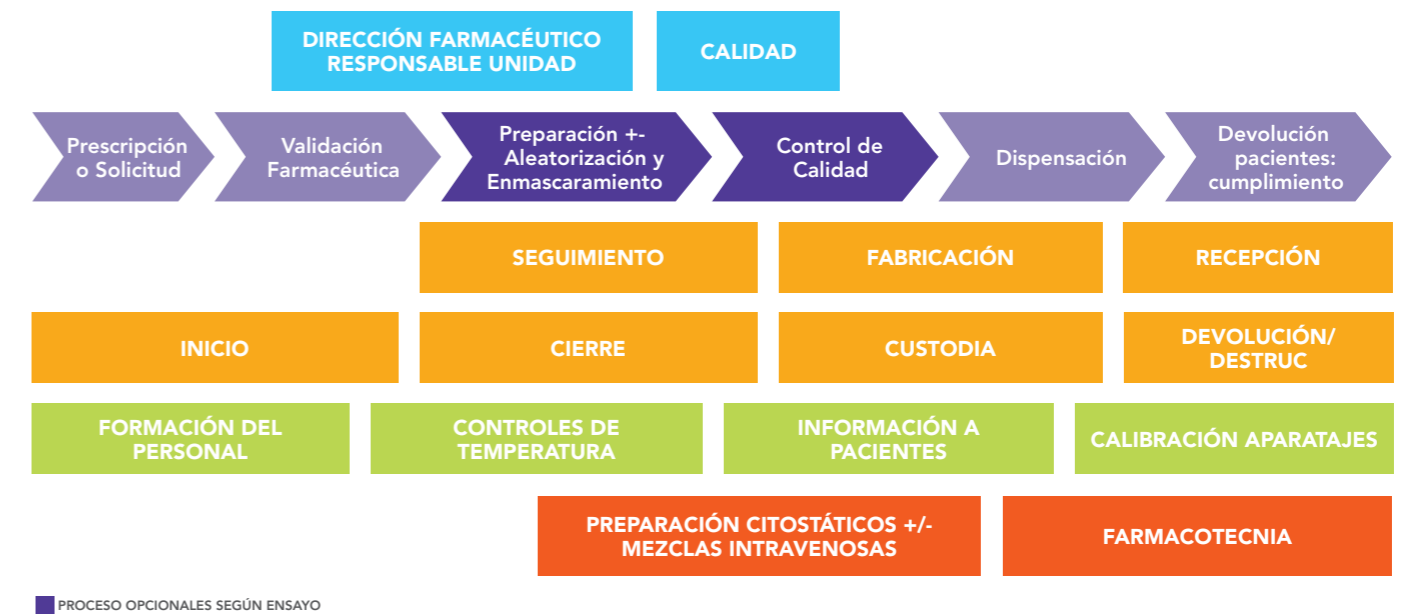


DIAGRAMA DE PROCESOS ENFOCADO A CLIENTE: PACIENTE



CAPÍTULO 01

Inicio del ensayo clínico

Lourdes Arias Fernández.
Jefe del Servicio de Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Marta Sáenz de Tejada.
Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Objetivo

Describir los procedimientos para realizar una visita de inicio de un ensayo clínico en un Servicio de Farmacia.

Descripción

Previo al comienzo del ensayo, se realiza una **Visita de Inicio** en el Servicio de Farmacia.

Esta visita tiene como objetivo el recoger la documentación que el promotor o monitor deben aportar para poder iniciar el ensayo clínico (EC), así como establecer los procedimientos y requisitos generales para el correcto desarrollo de la investigación.

A lo largo del EC se mantiene un continuo intercambio de información entre el farmacéutico responsable de la unidad de Ensayos Clínicos y el monitor del estudio que va a favorecer la permanente actualización de la documentación y seguimiento del ensayo.

En algunos hospitales, se considera el inicio del ensayo, el día de la visita de inicio.

VISITA DE INICIO

En esta visita es imprescindible revisar la documentación del EC así como los requerimientos específicos que aplicará el Servicio de Farmacia en el estudio.

Es aconsejable disponer de un formulario específico de visita de inicio (anexo I).

La documentación del estudio puede ser aportada por el monitor en el momento de la visita o haber sido enviada a la farmacia con anterioridad. Dicha documentación puede entregarse en papel o en formato digital. Se recomienda este último formato.

El Servicio de Farmacia se asegurará de tener copia de los siguientes documentos:

1. Aprobaciones necesarias (Art. 15 RD 223/2004):
 - 1.1. Autorización de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).
 - 1.2. Dictamen favorable del CEIC (Local o de Referencia)
2. Otros documentos:
 - 2.1. Conformidad de la Dirección del Centro
 - 2.2. Contrato firmado con el centro

- 2.3. Protocolo en español (al menos el resumen).
- 2.4. Manual del Investigador o ficha técnica si el fármaco en investigación está ya comercializado.

En la visita de inicio, el monitor dará a conocer y explicará una serie de datos:

1. Protocolo: el monitor explica brevemente en qué consiste el estudio, cuál es su diseño, características del producto estudiado, número previsto de pacientes a incluir, etc.
2. Datos del investigador principal (IP) y de los colaboradores médicos autorizados a prescribir y/o retirar la medicación de ensayo, data manager, si existe. Se puede disponer de un formulario (anexo II) en el que se recojan las firmas y datos de contacto del personal incluido en el equipo investigador autorizado para recoger las muestras del Servicio de Farmacia.
3. Datos de contacto del monitor: nombre, teléfono y dirección de correo electrónico.
4. Manual de preparación de las muestras en el caso de que deba hacerse en el Servicio de Farmacia.
5. Certificados de análisis de las muestras: en ocasiones, el certificado de análisis se proporciona con los envíos de medicación.
6. Clarificar la responsabilidad del Servicio de Farmacia (Unidad de Ensayos Clínicos) y del monitor del estudio en cuanto a los diversos aspectos que afecten a la medicación: solicitud de nuevos envíos de medicación, contabilidad para los reabastecimientos, asignación de medicación por paciente, reetiquetado de las muestras, control de las caducidades, etc.
7. Información de utilidad para la farmacia referente a las muestras:
 - a) Aportación de la medicación: los medicamentos en investigación deben ser aportados por el promotor, pero en ocasiones hay parte de la medicación del estudio que puede ser proporcionada por el centro donde se realiza el ensayo.
 - b) Embalaje y etiquetado de las muestras: en función del tipo de ensayo (abierto, simple ciego o doble ciego), el etiquetado de las muestras difiere, ya que salvo en el caso de estudios de diseño abierto, deben estar correctamente enmascaradas para poder mantener el ciego del estudio.
 - c) Vía de administración: en función de la vía de administración, el circuito de dispensación de las muestras puede variar.
 - d) Forma de realizar la recepción de los envíos de medicación.

- e) Método de activación de la medicación (IVRS, Clinphone, web, etc.).
- f) Formularios donde se recogerá la recepción, dispensación y preparación de las muestras, según las características del estudio.
- g) Control del stock de medicación.
- h) Requerimientos de conservación de las muestras y control de las condiciones de conservación.
- i) Proceso de aleatorización y asignación de las muestras: si el estudio es aleatorizado, se debe establecer a priori quién realizará tanto la aleatorización del paciente a cada grupo de tratamiento, así como la asignación de los tratamientos.
- j) Dispensación de muestras: las muestras pueden ser dispensadas directamente al paciente, al equipo investigador o la unidad de mezclas intravenosas y citostáticos para su elaboración y posterior administración al paciente.
- k) Manipulación de la medicación: precauciones para no romper el ciego en caso de fármacos no enmascarados de estudios doble ciego, normas del manejo de fármacos citotóxicos, mantenimiento de la cadena de frío, etc.
- l) Procedimiento de devolución de las muestras al promotor al finalizar el ensayo.
- m) Procedimiento de destrucción de la medicación.

También se establece la forma de contacto (vía telefónica o correo electrónico) para concretar las visitas de monitorización posteriores al inicio del EC.

Finalmente, en los formularios de delegación de tareas, quedan registrados los datos (nombre, firma, iniciales) del personal implicado en el ensayo clínico así como las tareas delegadas por el IP. Este formulario de delegación de tareas es un documento aportado por el promotor, sin embargo, se puede disponer de un formulario de carácter interno (anexo III) en el que se autoriza a los farmacéuticos del Servicio de Farmacia, en momentos puntuales, a colaborar en las actividades del área de ensayos clínicos.

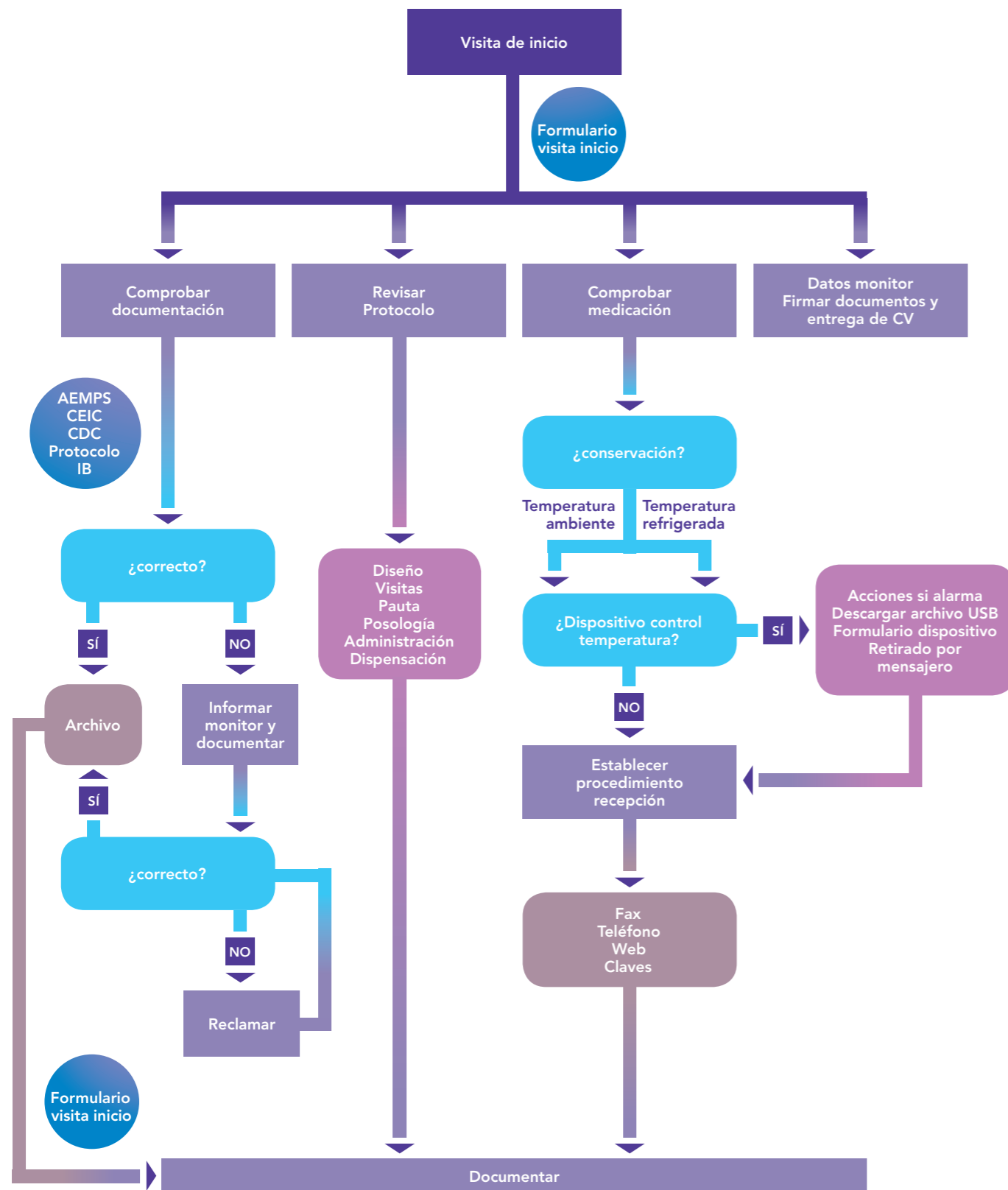
REQUERIMIENTOS MÍNIMOS

- Farmacéutico especialista entrenado en Buenas Prácticas Clínicas y en los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) del área de ensayos clínicos.
- Formulario para cumplimentar los datos de la visita de inicio.

INDICADORES DEL PROCESO

- N° visitas de inicio/ n° visitas totales.
- Visitas inicio con documentación completa/ total visitas de inicio.

DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO INICIO DEL ENSAYO CLÍNICO



ANEXO I: FORMULARIO VISITA DE INICIO

Servicio de Farmacia

Ensayos Clínicos

VISITA DE INICIO

FECHA:
PROMOTOR:
CÓDIGO DEL ENSAYO:
Nº EUDRA:

CRO:
MONITOR:

TELÉFONO:
FAX:
MÓVIL

MEDICACIÓN DEL ENSAYO:	APORTA Hospital/Laboratorio	DOCUMENTACIÓN
➤		<input type="checkbox"/> Aprobación AEMPS
➤		<input type="checkbox"/> Dictamen favorable CEIC
➤		<input type="checkbox"/> Conformidad de la dirección del centro
➤		<input type="checkbox"/> Contrato
		<input type="checkbox"/> Protocolo
		<input type="checkbox"/> Manual del investigador

NOTIFICACIÓN RECEPCIÓN DE MEDICACIÓN EN EL SERVICIO DE FARMACIA:

- Fax Nº:
- Correo
- Activación telefónica:
 - Nº Teléfono: _____
 - Recibido nº usuario/clave
- Internet:
 - Dirección: _____
 - Recibido nº usuario/clave

NÚMERO CENTRO: _____

OBSERVACIONES:

ANEXO II. FORMULARIO DE FIRMAS DEL EQUIPO INVESTIGADOR

Servicio de Farmacia **Ensayos Clínicos**

FORMULARIO DE FIRMAS DEL EQUIPO INVESTIGADOR

Promotor: _____

Código: _____ Protocolo: _____

Personas incluidas en el estudio que retirarán la medicación del Servicio de Farmacia:

Nombre y Firma	Teléfono
Nombre y Firma	Teléfono
Nombre y Firma	Teléfono
Nombre y Firma	Teléfono

ANEXO III: FORMULARIO DE DELEGACIÓN DE ÁREAS

Servicio de Farmacia **Ensayos Clínicos**

HOJA DE FIRMAS AUTORIZADAS POR FARMACÉUTICO O RESPONSABLE

NOMBRE	APELLIDOS	CARGO	FUNCIONES*	FIRMA	INICIALES	FECHA DE/HASTA	AUTORIZADO POR (nombre, firma y fecha)

*1. Recepción de muestras. 2. Dispensación de muestras. 3. IVRS/IWRS. 4. Manejo de documentación. 5. Otros: _____



CAPÍTULO 02

Recepción de medicamentos en investigación

Ana Mur Mur.
Adjunta del Servicio de Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Objetivo

Describir el procedimiento de la recepción de muestras para investigación clínica en el Servicio de Farmacia.

Descripción

Como norma general se debe establecer el horario de entrega, el lugar donde el transportista entrega la mercancía y qué personal va a ser el encargado de la recepción y sus responsabilidades.

1. Identificar el EC de que se trata, comprobar que pertenece al centro y si corresponde a un EC en curso o si es de nuevo inicio.

En el caso de que se trate de un Ensayo Clínico nuevo deberá comprobarse que se ha realizado la visita de inicio y que cuenta con todas las autorizaciones pertinentes y que en el Servicio de Farmacia se dispone de la documentación requerida: al menos copia del protocolo y de dichas autorizaciones (Dictamen del Comité de Referencia, Aprobación de la AEMPS, Conformidad de la Dirección del Centro y en algunos centros el Contrato)

2. Se comprobará la integridad física de las muestras y las condiciones de conservación durante el transporte.

Si se trata de medicamentos termolábiles que lleven un dispositivo de registro de temperatura durante el transporte, como norma general se leerá para comprobar que la temperatura ha sido correcta actuando según sea el modelo del dispositivo, excepcionalmente este control puede haberse transferido al investigador principal.

Existen distintos tipos de dispositivos, los más comunes (Temp Tale) son sistemas electrónicos que van registrando la Tª, de manera que hay que pararlos apretando un botón para detener el registro en el momento de la recepción. En ese momento aparece un "OK" o una "alarma" si ha habido una desviación. Algunos tienen un USB que permite descargar e imprimir la gráfica de temperatura durante el transporte.

En el caso de que haya sufrido una desviación de temperatura se pondrá la medicación en cuarentena y se contactará con el monitor del estudio.

Sin embargo, las muestras termolábiles no siempre llevan dispositivos e incluso puede que no vengán embaladas en frío y deben guardarse en frío desde el momento que se recibe, por lo que es muy importante asegurarnos en la etiqueta de la muestra clínica de sus condiciones de conservación.

3. Se comprobará el contenido del envío cotejándolo con el albarán: descripción de las muestras, dosis, nº de envases,

lotes, caducidades y nº de kit de medicación si procede.

4. Comprobación del etiquetado.

El etiquetado debe cumplir los requisitos de la Directiva 2003/94/CE.

En el Anexo 13 de las Normas de Correcta Fabricación, se establece qué información debe constar en el etiquetado tanto en el embalaje primario como en el secundario. La información deberá figurar al menos en la lengua oficial del Estado.

Basándonos en esta información, en el primer envío de medicación se debe verificar, como mínimo, lo siguiente:

Envase secundario:

- a) Datos del medicamento: forma farmacéutica, vía de administración, concentración, y en casos de ensayos abiertos, nombre del medicamento.
- b) Nº lote
- c) Código del ensayo
- d) Nº sujeto
- e) Instrucciones de uso
- f) "Exclusivamente para ensayo clínico"
- g) Condiciones de conservación
- h) Fecha de caducidad

Envase primario:

En el envase primario deberán figurar los mismos datos que en el secundario, salvo las siguientes excepciones:

- Cuando el envase primario está unido al secundario.
 - En caso de que el envase primario sea en forma de blister o en pequeñas unidades de acondicionamiento, donde no puedan figurar todos los datos.
- En cualquiera de estos serán obligatorios, los datos de los apartados a); b); c); d).

5. Acuse de Recibo

Una vez verificado el envío y habiendo firmado y fechado el albarán debe confirmarse la recepción. Esta confirmación se puede hacer por distintos sistemas dependiendo del tipo de estudio y del Promotor de que se trate. Entre ellos:

1. Correo prefranqueado: Enviar una copia del acuse de recibo por correo ordinario en sobre prefranqueado al monitor del estudio. Esta práctica apenas se realiza.
2. Fax o E-mail al monitor: Enviar el acuse de recibo por fax o por e-mail al monitor
3. Sistema IVRS: Llamar a un sistema telefónico

automático, tipo ClinPhone o Impala. Se trata de realizar una llamada a un teléfono gratuito, accediendo a través de un número de identificación y contraseña, de manera que se van eligiendo diferentes opciones dentro de un menú, hasta teclear en el teléfono o decir de viva voz el número de envío, o los números de paquete enviados, puntualizando los que se han recibido correctamente y los que no.

4. Confirmación a través de una página web (IWRS). Poco a poco, se va imponiendo este sistema ya que, en caso de tener acceso directo a Internet, es mucho más rápido que la llamada telefónica y más gráfico.

Estos últimos sistemas tienen la ventaja de que automatizan los envíos (el investigador también vuelca la información sobre las inclusiones de pacientes y la medicación entregada en las visitas), de manera que no hay que estar pendiente de pedir nueva medicación.

El inconveniente es que el acceso a estos sistemas es unipersonal e intransferible por lo que, en teoría, sólo pueden llamar o entrar al sistema las personas autorizadas y entrenadas (existen hasta certificados de entrenamiento que se otorgan después de seguir una demostración), y nunca deben compartir sus contraseñas. Muchas veces esto es imposible de asumir en nuestro contexto, de manera que no queda más remedio que, firmar una «nota al archivo» donde se indique que el farmacéutico responsable de la gestión de las muestras posee un único acceso al sistema, que hace extensivo a los demás miembros del equipo de farmacia, siempre bajo su responsabilidad. Algunos promotores no aceptan esta solución y en esos casos hay que tener tantas claves como personas trabajan en el Servicio de Farmacia con los ensayos clínicos. Normalmente, el sistema automático reenvía un fax o email confirmando la correcta recepción del acuse de recibo.

6. Registro de la entrada y archivo

Se dará entrada en el programa informático que se tenga o en su defecto se hará un registro manual especificando la fecha de recepción, descripción de las muestras, cantidad, números de kit (u otro tipo de identificación como nº de visita, nº de paciente), lote y caducidad.

Se archivará el albarán y los certificados de análisis (si los hay) junto con el resto de documentación del ensayo.

Normalmente los certificados de análisis se adjuntan a la documentación que acompaña al envío de muestras cuando hay un lote nuevo. No es necesario enviar certificados de análisis de las muestras con embalaje y etiquetado idéntico al comercial reetiquetadas como de ensayo.

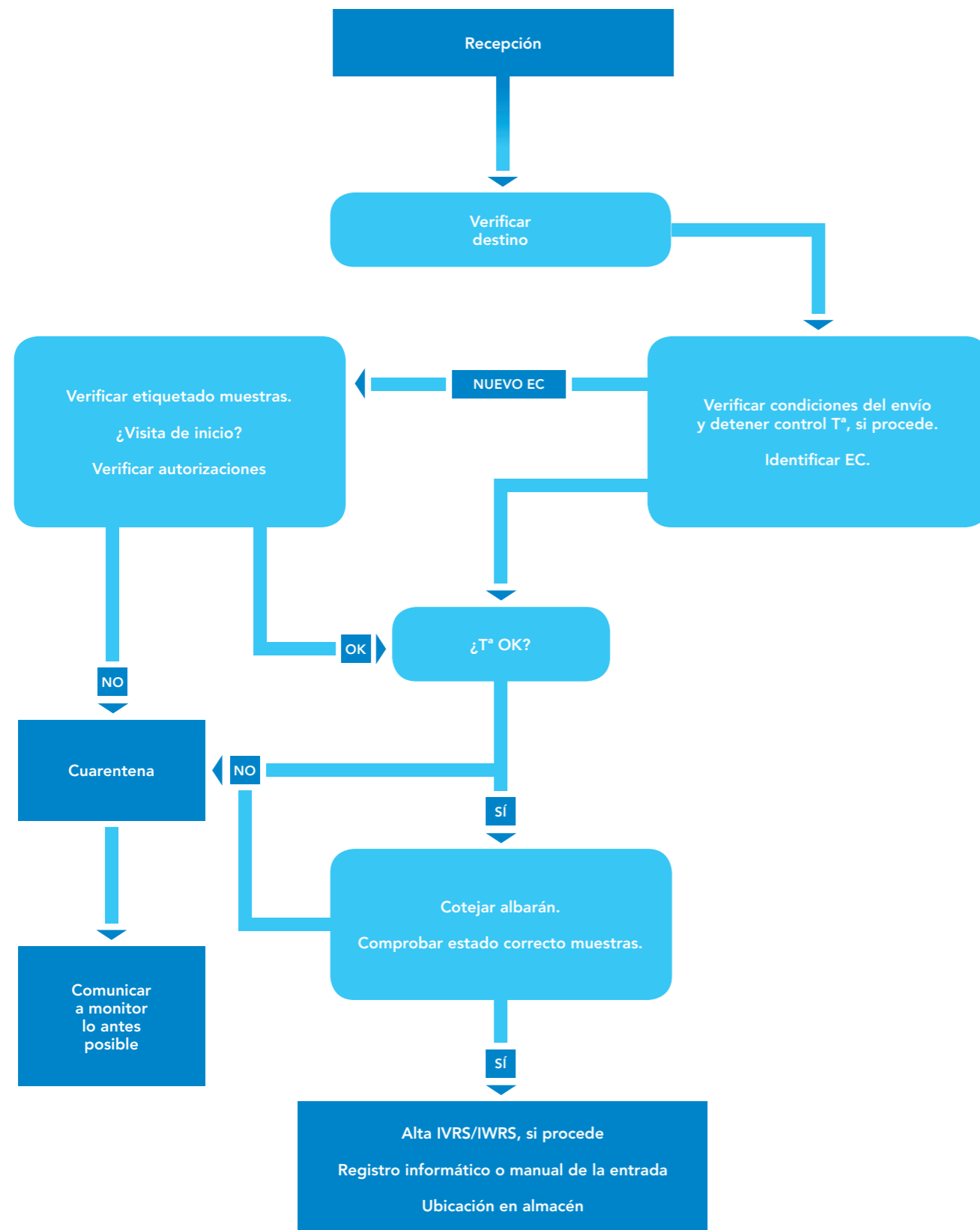
REQUERIMIENTOS MÍNIMOS

- Identificación del ensayo.
- Comprobación de la integridad física de las muestras y las condiciones de conservación durante el transporte.
- Comprobación del contenido del envío cotejándolo con el albarán y del etiquetado.
- Acuse de recibo por el procedimiento acordado en la visita de inicio.
- Registro de la entrada.
- Archivo.

INDICADORES DEL PROCESO

- Nº recepciones realizadas.
- Nº incidencias en el proceso de recepción:
 - ruptura cadena de frío en el transporte.
 - medicación para otro centro, en mal estado, etc.

DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO
RECEPCIÓN DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN



ANEXO I: HOJA DE ENTRADA DE MEDICACIÓN EN INVESTIGACIÓN

Código del protocolo:			Código interno:	
Fecha entrada del envío	ENTRADAS (Nº Albarán, Nº envío, Nº Kits, unidades, frascos, cajas, blisters, paquetes, etc)	Lote	Caducidad	Persona que registra la entrada

CAPÍTULO 03

Custodia de medicamentos en investigación

Ana Mur Mur.
Adjunta del Servicio de Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Objetivo

Describir el procedimiento del almacenamiento y conservación de las muestras para investigación clínica en el Servicio de Farmacia.

Descripción

La legislación actual establece que los Servicios de Farmacia del Hospital donde se realizan los ensayos clínicos de medicamentos, se encargarán de la correcta conservación de los mismos.

El Almacén de las muestras de ensayos clínicos debe ser independiente del resto de medicamentos del Servicio de Farmacia y es deseable que tenga acceso restringido.

Las muestras de ensayos clínicos se almacenarán por Protocolo y el lugar que ocupan estará perfectamente identificado con al menos los siguientes datos: Código de Protocolo e Investigador Principal, de forma que se disminuya al máximo la posibilidad de cometer un error. Muchas veces se indica también el Fármaco, Servicio y Promotor

Es importante disponer de un sistema que facilite la localización de las muestras. Lo más común suelen ser listados con los ensayos activos donde se refleja la ubicación, Planos del almacén con el mobiliario numerado, etc. La ubicación también puede estar indicada en el programa informático que se utiliza para la gestión de las muestras, de tal forma que no haya que obtener listados cada vez que se cambia de lugar un ensayo y que el propio programa nos indique donde está la muestra cuando la vayamos a dispensar o ubicar tras una recepción.

Según las condiciones de almacenamiento requeridas necesitaremos:

- Zona de almacenamiento a Temperatura ambiente: 15-25°C.

Existen distintos sistemas según los Hospitales: Estanterías, Armarios, Cajoneras, y sistemas automatizados tipo Kardex®.

- Neveras: 2-8°C.
- Congelador: Normalmente de (-20°C)-(-25°C), aunque en algunos casos se requieren congeladores de -70°C.

CONTROL DE CADUCIDADES

Necesitaremos tener algún sistema de control de caducidades de forma que se garantice que no se van a dispensar medicamentos caducados o con fecha de caducidad muy próxima según los casos.

- En el caso de medicación abierta se almacenará por lotes de forma que se dispense antes la más próxima a caducar.
- En el caso de medicación doble ciego con un nº de kit se almacenará de forma que se facilite la localización de ese determinado kit a la hora de dispensar.

En ocasiones el promotor procede a extender la fecha de validez de las muestras. El monitor del estudio deberá reetiquetarlas con la nueva fecha de caducidad y facilitar el nuevo certificado de análisis que se archivará junto con el resto de documentación del ensayo. Se cumplimentará un documento que certifique el proceso de reetiquetado que será firmado por el monitor y el farmacéutico.

Las muestras caducadas deberán separarse del resto y deberán estar identificadas para su posterior devolución al promotor o destrucción según los casos.

CONTROL DE TEMPERATURA

Para asegurar que las muestras se mantienen a la temperatura correcta y que no se producen desviaciones se utilizan distintos sistemas de control tanto en el almacén de temperatura ambiente (15-25°C), como en neveras (2-8°C) y congeladores.

Existen distintos métodos:

- Termómetros de máxima y mínima. Cada vez menos utilizados. Se registra manual y diariamente la temperatura máxima y mínima alcanzada y se apunta y firma en una hoja de registro.
- Discos automáticos conectados a las neveras que registran la Temperatura con una plumilla durante un determinado periodo de tiempo, habitualmente un mes o una semana, transcurrido el cual se reemplaza por uno nuevo y se guarda como registro.
- Dispositivo Data logger® que hacen registros cada determinado tiempo y que se descarga posteriormente en el ordenador. Cuando se descargan se realiza una copia desde el último registro.
- Sistemas automatizados que funcionan por ondas de radiofrecuencia y se compone de un emisor por cada equipo en que medimos la temperatura (ambiente, neveras, congelador) y un receptor conectado a un ordenador

donde se vierten automáticamente los registros pudiendo sacarse gráficas de la temperatura alcanzada en un determinado equipo en el periodo que se desee.

Estos últimos sistemas disponen de una alerta visual, que permite desde el ordenador ver si hay alguna desviación de la temperatura en alguno de los equipos, por un cambio de color.

También disponen de sistemas de alerta por correo electrónico y por SMS que se pueden programar para que envíen un aviso a un teléfono móvil en caso de desvío de temperatura cualquier día de la semana o a cualquier hora.

Además las neveras suelen tener un sistema de alarma acústico que se activará ante cualquier desvío de Tª.

Si se produce una desviación de temperatura significativa por su duración o por la temperatura registrada se contactará con los monitores de los ensayos afectados acompañándolo con copia de los registros de temperatura que avalan lo que se señala.

Esta medicación debería quedar en cuarentena, hasta que el promotor decida si puede ser utilizada para el ensayo o debe ser retirada y reemplazada.

Los registros de temperatura podrán consultarse en el Servicio de Farmacia durante la visita de monitorización. Algunas Farmacias entregan una copia del registro al monitor o la envían por email previa solicitud. Otras Farmacias dejan consultar los registros pero no hacer copias.

REQUERIMIENTOS MÍNIMOS

- Almacén separado del resto de medicación.
- Zona para muestras de temperatura ambiente (15-25°C), zona refrigerada (2-8°C) y congelador (-25°C).
- Control de caducidades.
- Control de Temperatura (termómetro de máximas y mínimas, sistemas automatizados etc).

INDICADORES DEL PROCESO

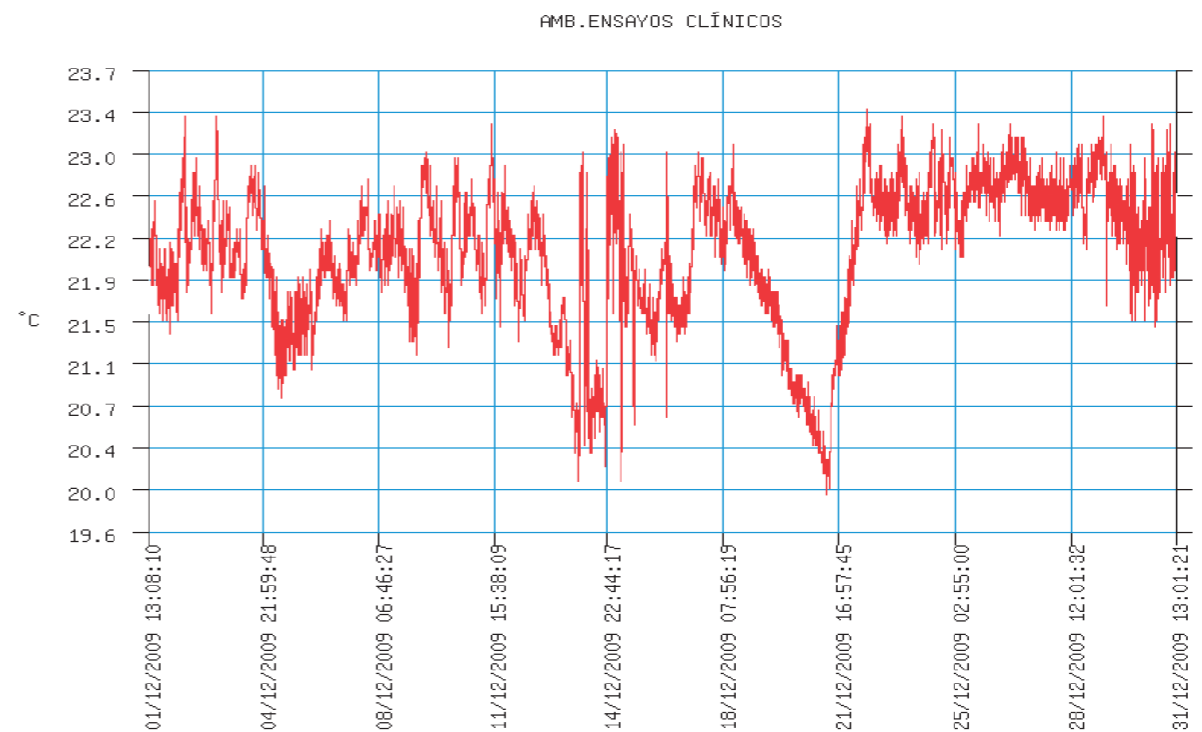
- Nº de desviaciones de temperatura/año:
 - Ambiente.
 - Neveras.
 - Congeladores.
- Nº de ensayos que se han reetiquetado/ensayo clínico ó año.

ANEXO II: HOJA DE CONTROL DE CADUCIDADES

FECHA:
MUESTRAS DE ENSAYOS CLÍNICOS QUE CADUCAN ANTES DE:

Nº	Producto	Descripción Muestras	Cantidad	Lote	Fecha Caducidad	Observaciones

ANEXO III: EJEMPLOS GRÁFICOS DE CONTROL DE TEMPERATURA AUTOMÁTICO



CAPÍTULO 04

Fabricación de medicamentos en investigación

M^a Pilar Suñé Martín.
Adjunta del Servicio de Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Objetivo

Describir los procedimientos, instalaciones y requerimientos legales para la fabricación de medicamentos en investigación en un Servicio de Farmacia Hospitalaria.

Descripción

El caso más frecuente en la gestión de las muestras para investigación es que la medicación llegue a los Servicios de Farmacia preparada y acondicionada para su dispensación directa al paciente. Sin embargo, en determinadas circunstancias, especialmente en aquellos ensayos cuyo promotor sea una entidad independiente – no comercial- se puede requerir del Servicio de Farmacia que realice tareas de etiquetado, acondicionamiento e incluso fabricación de las muestras para investigación.

La fabricación de muestras para investigación está reglamentada en nuestro país por la siguiente legislación:

- Directiva europea 2003/94/CE, de 8 de octubre de 2003, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano.
- Anexo 13 de la Guía de Normas de Correcta Fabricación (NCF) de la Unión Europea (medicamentos de uso humano y veterinario): Fabricación de Medicamentos en Investigación.
- Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.

Se entiende como fabricación el conjunto de operaciones que comporten una modificación del medicamento en su presentación original (por ejemplo, operaciones de reenvasado, reencapsulación o modificación de la forma farmacéutica), así como la elaboración de formas farmacéuticas a partir de materia prima, la fabricación de placebos y el etiquetado y/o acondicionamiento del medicamento en investigación, en este último caso siempre que estas operaciones se realicen para centros sanitarios que se encuentren fuera del área de influencia del Servicio de Farmacia que las lleve a cabo.

No se considera fabricación el etiquetado y/o acondicionamiento del medicamento en investigación para su utilización en el propio centro, ni la reconstitución de medicamentos para su administración inmediata al paciente.

Las operaciones de fabricación deberán ser aprobadas previamente por la AEMPS, y la aprobación obtenida tendrá

únicamente validez para un medicamento y ensayo clínico concreto.

Para poder verificar que es posible autorizar la fabricación por el Servicio de Farmacia involucrado en la elaboración de los medicamentos se deberá remitir a la AEMPS la siguiente documentación:

1. Escrito de solicitud de autorización de fabricación en el que conste: el título del ensayo, el nº EudraCT, el Servicio de Farmacia y los medicamentos a los que se refiere. La solicitud ha de ir firmada por el promotor del ensayo y por el responsable del Servicio de Farmacia.
2. Protocolo (o resumen del protocolo): incluyendo información completa sobre las operaciones de fabricación a realizar en el Servicio de Farmacia, o bien haciendo referencia al documento del ensayo en que conste dicha información.
3. Documento equivalente a la parte de calidad del expediente de medicamento en investigación donde conste:
 - Las operaciones de fabricación de que se trate: tipos de placebo y enmascaramiento que se pretenden realizar, indicando los medicamentos y formas farmacéuticas a los que se refiere.
 - El proceso de fabricación y control, con la documentación correspondiente.
 - La identificación del lugar de fabricación, especificando los locales, el equipo técnico y los medios de control.
4. Conformidad y aceptación del Director del Centro donde se van a realizar las operaciones de fabricación.
5. PNT de distribución de los medicamentos en investigación, cuando el Servicio de Farmacia vaya a enviar los medicamentos a otros centros del ensayo.

La AEMPS verificará el cumplimiento de las normas de correcta fabricación mediante inspecciones a las instalaciones del Servicio de Farmacia antes de autorizar el ensayo clínico. Estas inspecciones se delegarán a las autoridades autonómicas en aquellas comunidades con transferencia de las competencias en seguimiento de NCF.

Información mínima que debe contener el documento de calidad del expediente del medicamento en investigación:

- Breve descripción de la medicación del ensayo.
- Descripción de las operaciones de fabricación, indicando:
 - Medicamentos y formas farmacéuticas de partida (o materias primas si procede)
 - Excipientes utilizados si procede

- Descripción del material e instalaciones
- Indumentaria e higiene del personal
- Proceso de fabricación
- Composición del producto final, indicando principio activo y excipientes.
- Descripción del proceso de acondicionamiento, incluyendo muestras de las etiquetas que se utilizarán (según requerimientos del anexo 13 de las NCF).
- Descripción de los controles de calidad durante y al final del proceso. Muestra del documento guía de elaboración.
- Tiempo de conservación de la documentación y muestras de referencia, así como número de unidades de cada lote que se tomarán como muestra de referencia.
- Personal dedicado a la fabricación del medicamento en investigación y sus responsabilidades. Formación del personal, especificando que se han impartido sesiones formativas sobre el anexo 13 de las NCF y sobre el ensayo clínico en cuestión.
- Procedimiento de tratamiento de reclamaciones.
- Procedimiento de tratamiento de devoluciones y retiradas.

Información mínima que debe contener el PNT de distribución del medicamento en investigación:

- Descripción del método de distribución utilizado, detallando los medios que se utilizarán para mantener y garantizar la cadena del frío, en aquellos medicamentos que lo requieran por sus condiciones de conservación.
- Modelo del documento que se utilizará para la solicitud del medicamento en investigación.
- Documentación utilizada para el registro de los envíos de medicación.
- Procedimiento de tratamiento de reclamaciones.
- Procedimiento de tratamiento de devoluciones y retirada.

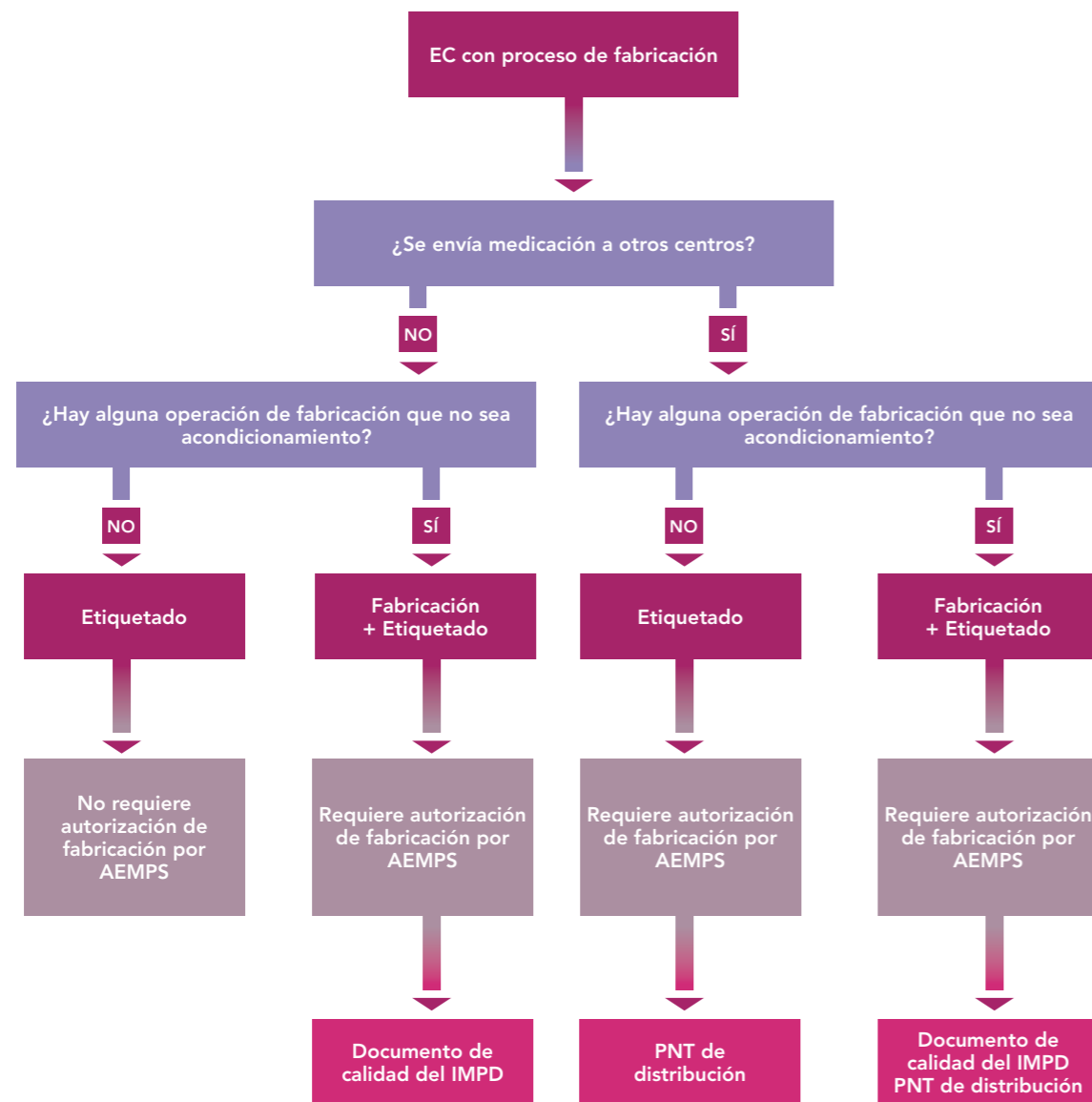
REQUERIMIENTOS MÍNIMOS

- Farmacéutico especialista responsable de los procesos de fabricación.
- Dossier de calidad del medicamento en investigación.
- Solicitud de autorización de fabricación firmada por el promotor del estudio y el responsable del Servicio de Farmacia.
- Conformidad del director del centro.
- Personal facultativo o técnico con formación en las normas de correcta fabricación de medicamentos en investigación.
- Material e instalaciones adecuadas para garantizar la calidad del producto final.

INDICADORES DEL PROCESO

- Nº de ensayos clínicos que implican fabricación/total de ensayos clínicos.
- Nº de procesos de fabricación.
- Nº de envíos de medicación a otros centros.
- Nº de no conformidades/nº procesos de fabricación.

DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO
FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN



ANEXO I. MODELO DE SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN

Documento de solicitud de fabricación de los fármacos para el ensayo clínico

Código del protocolo { }
EudraCT { }

{Fecha}

Dr. {Nombre y apellidos}, en calidad de jefe del Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital { }
de {ciudad} y en referencia al ensayo clínico abajo indicado:

Título:

Promotor:

Investigador Principal:

SOLICITO autorización para la preparación, acondicionamiento {y distribución} de las muestras para investigación clínica { }, según los Procedimientos Normalizados de Trabajo existentes en dicho Servicio de Farmacia, y de acuerdo con la Normativa vigente al respecto.

Fdo:

Promotor del estudio

Servicio de Farmacia

ANEXO II. MODELO DE CONFORMIDAD DEL DIRECTOR DEL CENTRO

Documento de conocimiento y conformidad de la Dirección del centro

{Fecha}

{Nombre y apellidos}, en calidad de Director del Hospital { } de {ciudad} de {Comunidad Autónoma} y en referencia al ensayo clínico abajo indicado:

Título:
Promotor:
Investigador Principal:
Código del estudio (o EudraCT si lo tuviera)

DECLARO que tengo conocimiento de que el medicamento { } será fabricado en el Servicio de Farmacia del Hospital { } para los pacientes incluidos en dicho estudio, según los Procedimientos Normalizados de Trabajo existentes en dicho Servicio, y asumimos las responsabilidades que de ello se pueda derivar.

Fdo:

Director del Centro

Preparación, aleatorización y enmascaramiento de ensayos clínicos

María Tordera Baviera.
Adjunta del Servicio de Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

María José Bovaira García.
Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

Objetivo

Describir los procedimientos necesarios para preparar y, si procede, enmascarar medicamentos de investigación (MI) para pacientes incluidos en ensayos clínicos (EC), sea la aleatorización realizada por el Servicio de Farmacia (SF) o no.

Descripción

Al iniciar el ensayo:

En la visita de inicio se determinará si hay uno o varios medicamentos del ensayo que deban ser preparados en el SF.

En el caso de que sea así, el promotor o monitor debe proporcionarnos una guía de preparación del/los medicamento/os, salvo que éstos se preparen de acuerdo a ficha técnica y/o según práctica habitual del SF.

- Si el medicamento no se ha preparado previamente en el SF, o se ha preparado pero de forma distinta, debe redactarse una guía de elaboración, que puede ser una ficha informatizada si se utiliza una aplicación informática para la preparación de medicamentos. Debemos tener en cuenta que un MI puede tener una ficha diferente para cada ensayo.
- De la misma forma, si utilizamos una aplicación informática, necesitaremos crear un protocolo diferente para cada rama del ensayo clínico.
- Si el ensayo requiere enmascaramiento de uno o varios MI, deben crearse etiquetas modelo que no diferencien el fármaco experimental del placebo o del control (o disponer de las que proporcione el promotor).
- Si los procedimientos del EC determinan que el farmacéutico debe aleatorizar al paciente y/o asignar tratamiento, debemos redactar una guía de aleatorización /asignación de tratamiento, o disponer de una redactada por el monitor y/o promotor.

Al incluir a un paciente (primera visita, visita basal o visita de randomización):

- Aleatorizar al paciente, si procede, de acuerdo a las normas elaboradas a partir de la visita de inicio. Documentar el resultado de la aleatorización, anotando el nombre del farmacéutico que realiza el procedimiento, la fecha, la rama de tratamiento asignada, el nº de aleatorización/paciente y el/los nº de tratamiento, si procede. O bien, archivar el documento donde consten dichos datos si se recibe por email.
- En la mayoría de los EC, sólo se aleatoriza una vez, pero puede ser necesario registrar las visitas posteriores y ob-

tener números de tratamiento nuevos cuando se trate de medicación identificada numéricamente.

- Los métodos de aleatorización más frecuentes son los de respuesta automática: *Interactive Voice Response System* (IVRS), en los que se llama a un número de teléfono, e *Interactive Web Response System* (IWRS), en los que se utiliza una página web para obtener el nº de aleatorización y/o los números de tratamiento. En algunos ensayos, sin embargo, se utiliza un listado de números de aleatorización de menor a mayor, o sobres cerrados que deben de abrirse en el momento de ir a aleatorizar al paciente.

Al preparar la medicación (primera visita y sucesivas):

- Proceder igual que en dispensación, pero, en este caso, la medicación no va destinada directamente al paciente sino que debe entregarse a (o recogerse por) la Unidad de Farmacia encargada de su preparación.
- Como norma general deben utilizarse los procedimientos generales (normas de trabajo en cabina de flujo laminar, entrenamiento de personal, mantenimiento de aparatajes, etc.) que se utilicen para el resto de preparaciones. Sólo debe haber diferencias en aquellos aspectos de la preparación que se hayan tratado en la visita de inicio y que habrán sido registrados en las normas de preparación del ensayo y/o del MI que se trate (ej: utilización de números de kit asignados por IVRS, anotar la hora de preparación, etc.).
- Debe utilizarse una hoja de preparación. Esta puede ser aportada por el monitor, obtenida del programa informático que utilicemos o creada por nosotros. Debe registrar los datos solicitados por el promotor. Como mínimo, serán necesarios: nombre de la persona que realiza la preparación, fecha de la misma y dosis y cantidades utilizadas de cada MI, así como lotes y caducidades y, si procede, números de kit. En muchos ensayos se exige también la hora de preparación.
- Si disponemos de una aplicación informática de preparación, utilizaremos de forma preferente la etiqueta generada por el programa, salvo que se trate de un MI que debe dispensarse enmascarado y esta etiqueta desvele el ciego. En este caso, deberemos utilizar etiquetas proporcionadas por el promotor o creadas por nosotros, que no permitan diferenciar la medicación experimental del control.
- Cuando el fármaco experimental y el control puedan diferenciarse por su apariencia, se utilizan bolsas opacas y/o equipos opacos para enmascarar la solución preparada.
- Cuando se utilice prescripción electrónica, registrar el protocolo de manera que el médico, al prescribir, no pueda diferenciar ramas de tratamiento.

REQUERIMIENTOS MÍNIMOS:

- Redactar o disponer de guías de elaboración escritas.
- Si procede, redactar o disponer de una guía de aleatorización y/o asignación de números de tratamiento.
- Utilizar una hoja de preparación como guía y como hoja de registro de la misma.
- En caso de preparación de un MI enmascarado, tomar las precauciones necesarias para no desvelar el ciego: etiquetado, bolsas opacas, prescripción, etc.

INDICADORES DEL PROCESO

- Nº de preparaciones de EC por un periodo de tiempo.
- Nº de llamadas IVRS para aleatorizar y/o asignar tratamiento por un periodo de tiempo.

DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO
INICIO DE UN EC CON PREPARACIÓN EN EL SF

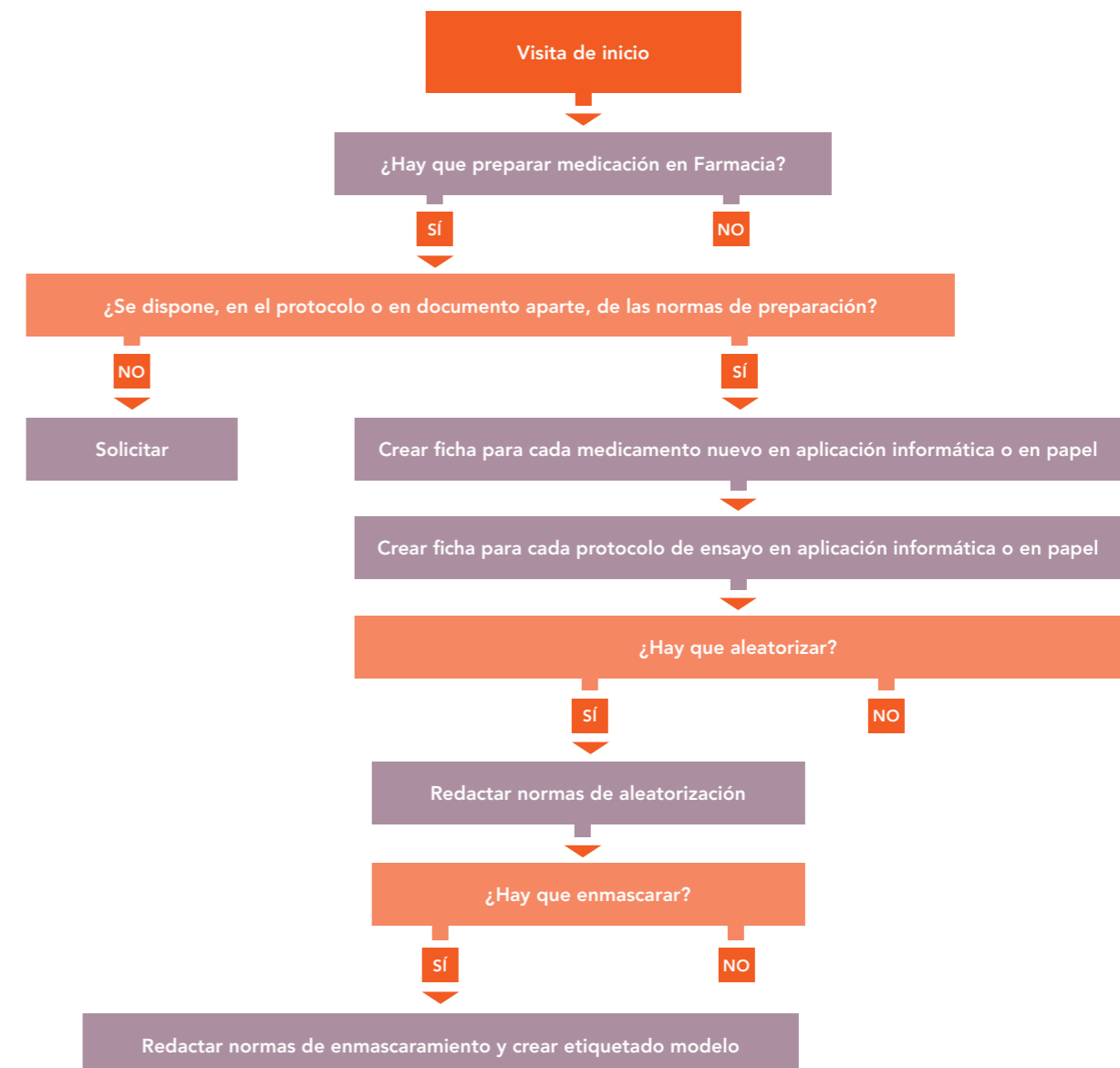
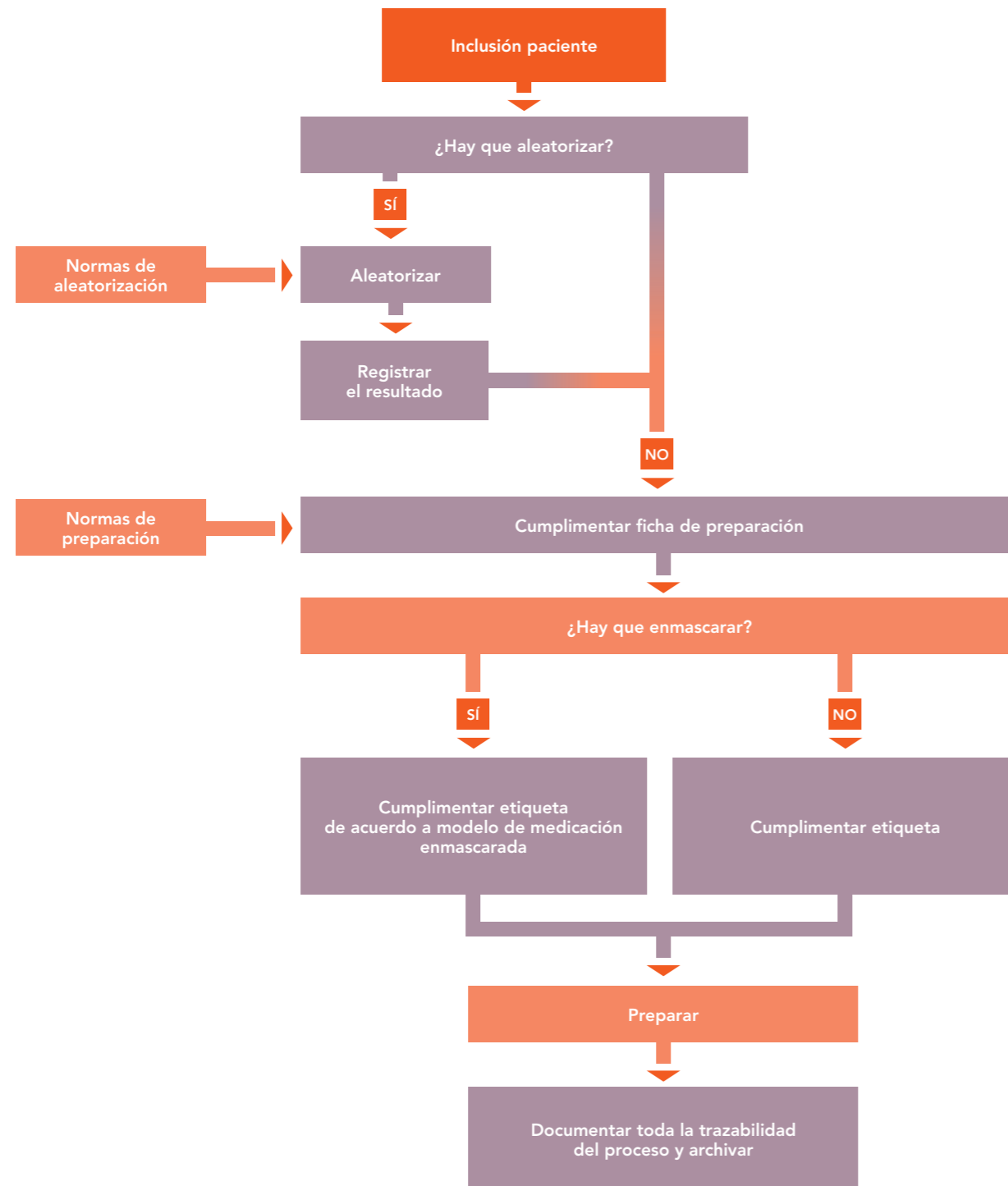


DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO
ALEATORIZACIÓN DE UN PACIENTE Y PREPARACIÓN Y ENMASCARAMIENTO DE LA MEDICACIÓN



ANEXO I: REGISTRO DE ALEATORIZACIÓN

Código del Ensayo:

Nº de paciente	Fecha aleatorización	Nombre del paciente	Nº aleatorización	Rama asignada	Farmacéutico
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					

ANEXO II: FICHA DE PREPARACIÓN DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

Código de ensayo:

INFORMACIÓN NECESARIA DEL PROMOTOR

1. Respecto al Esquema Farmacoterapéutico:

- a) Esquema/s de tratamiento
- b) Terapia de soporte
 - i. Poder emetógeno/Pauta antiemética
 - ii. Hidratación
 - iii. Otros (Corticoides, antihistamínicos, analgésicos, etc.)
- c) Orden de administración de las mezclas del protocolo.

2. Respecto al fármaco en investigación

- a) Acondicionamiento de la muestra
 - i. Presentaciones y composición de cada una de ellas
 - ii. Tª ambiente ó Frigorífico (especificar grados) o Congelador (especificar grados)
 - iii. Protección de la luz
 - iv. Si se trata de polvo liofilizado especificar volumen y naturaleza del disolvente, estabilidad del vial reconstituido (Tiempo y condición de almacenamiento)
- b) Dilución de la muestra
 - i. Naturaleza del vehículo a diluir (Glucosa 5%, Cloruro sódico 0.9%, etc..)
 - ii. Naturaleza del envase (PVC, Polietileno, vidrio, etc...)
 - iii. Volumen total y concentración final.
 - iv. Tiempo de administración de la mezcla.
 - v. Estabilidad de la mezcla: Tiempo y condiciones (Temperatura y protección de la luz)
- c) Especificar condiciones de reconstitución, dilución y administración (especificar tipo de filtro, indicando micras y tipo (ej: baja unión a proteínas)
- d) Clasificación del fármaco según el daño tisular que puede producir su Extravasación (Vesicante, irritante, no agresivo). Actuación en caso de Extravasación y antídoto si lo tuviera.

ANEXO III: HOJA DE PREPARACIÓN

Hoja de preparación (modelo 1), válida para varios días. Es útil en el caso de que se trate de un solo medicamento o dos que deban ser preparados diariamente sin apenas variaciones de dosis. Ejemplo: un antibiótico que se prepara diariamente para UCI.

HOJA DE PREPARACIÓN

Paciente:	Nº de paciente:
Ubicación:	
Código del EC:	
Servicio:	
Medicamento/s a preparar y dosis:	
Observaciones sobre la preparación:	
Etiquetado en caso de enmascaramiento (o pegar el modelo de etiqueta utilizado):	Firma del farmacéutico:
Registro de preparaciones diarias:	

Fecha	Hora	Medicamento	Dosis	Cantidad	Lote	Caducidad	Nº de kit*	Firma**

*El nº de kit lo indicará el farmacéutico. **Firma del preparador.

Control de calidad (firma de quién revisa la medicación preparada):

ANEXO IV: HOJA DE PREPARACIÓN DIARIA

Hoja de preparación diaria. Más útil, en quimioterapia, que una hoja con registro para varios días. Es la que suelen imprimir las aplicaciones informáticas de preparación.

HOJA DE PREPARACIÓN DIARIA:

Paciente:
Ubicación:
Fecha:
Código del EC:
Servicio:
Ciclo n°:
Día del ciclo:
Observaciones:
Otras instrucciones (por ejemplo en caso de enmascaramiento del MI):
Firma del farmacéutico:

Medicamento/Mezcla	Dosis (mg)	Vehículo (tipo y volumen)	Presentación	N° viales	Cantidad (ml)	Lote	Caducidad	N° de kit**

*Si se utiliza un programa informático de preparación, la mayoría de la información vendrá preimpresa pero es posible que haya que añadir a mano otra información como: lote, caducidad, n° de kit, n° de paciente o instrucciones de enmascaramiento. **Los números de kit a utilizar deben ser indicados por el farmacéutico.

Control de calidad (firma de quién revisa la medicación preparada):

CAPÍTULO 06

Dispensación de medicamentos en investigación

Angela Idoipe Tomás.
Jefe de Sección de Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Objetivo

Describir el procedimiento de dispensación de muestras para investigación clínica desde el Servicio de Farmacia.

Descripción

Prescripción - solicitud de las muestras:

Las muestras son solicitadas por un miembro del equipo investigador en un **modelo o impreso especial** de prescripción/dispensación para ensayos clínicos, excepto en los casos en que como la quimioterapia o la unidosis la prescripción se realiza vía electrónica mediante un programa informático, especificando el médico prescriptor de qué ensayo clínico se trata y las observaciones concretas requeridas (por ejemplo, nº kit).

Requisitos de la prescripción:

- La prescripción debe venir fechada y firmada por el investigador principal o alguno de sus colaboradores médicos.
- El modelo de prescripción debe incluir la identificación del ensayo, del médico prescriptor y Servicio, del paciente (nombre y apellidos y nº de paciente, necesarios para la correcta dispensación, cumpliendo en todo momento con la ley de protección de datos) y de la medicación a dispensar (anexo I).

Validación de la prescripción:

Las prescripciones son validadas por un farmacéutico. Se verifica que se ajustan a lo establecido en el protocolo, con atención especial al esquema de dosificación y duración del tratamiento. Para ello se consultará, si es preciso, el protocolo y siempre las "normas de dispensación" que contemplan el procedimiento específico de dispensación para cada ensayo.

Procedimiento de dispensación:

El procedimiento debe detallar la medicación que debe dispensarse por visita y paciente (cuántos frascos, cajas, blísters, etc), en su caso si debe anotarse el nº de aleatorización del sujeto que participa en el ensayo, si debe separarse alguna solapa de la medicación a entregar, etc y la ubicación de las muestras.

Se comprobará el plazo de validez de las muestras a dispensar.

Se detallará si se debe recoger la medicación sobrante o no utilizada en cada visita cuando el paciente proceda a retirar su medicación.

Registro de dispensación:

En el impreso de prescripción/dispensación se anotarán las muestras dispensadas (descripción y cantidad), así como sus lotes y fecha de caducidad, la fecha de dispensación y la firma o iniciales del profesional que dispensa.

Cada dispensación quedará registrada de forma manual o en la aplicación informática correspondiente con los datos expresados (anexos II y III). Asimismo se registrará la medicación devuelta por el paciente, fecha de la devolución, lote, fecha de caducidad y nº kit, si procede.

Modo de dispensación:

La dispensación puede ser:

- directamente al paciente ambulatorio que viene con la prescripción a la Farmacia donde el farmacéutico o profesional autorizado del área de EECC le entregará, en su caso, las muestras solicitadas y le informará, si procede, sobre su uso adecuado y le recordará que devuelva los envases sobrantes vacíos o parcialmente utilizados.
- al investigador o colaborador, que recogen personalmente las muestras solicitadas en la hoja de prescripción. En este caso puede dispensarse individualizadamente por paciente (se dispensa sólo la medicación para un paciente, una visita, etc) o dispensación en bloque para varios pacientes de todas las muestras disponibles de un ensayo.
- a la unidad de mezclas intravenosas y citostáticos para su elaboración y posterior administración al paciente.

Archivo:

Todos los impresos de prescripción/dispensación se archivarán en el archivo correspondiente del ensayo.

REQUERIMIENTOS MÍNIMOS:

Prescripción - solicitud de las muestras:

- Diferenciada del resto de la medicación.
- Con fecha y firma del investigador que prescribe.
- Con la identificación del ensayo, prescriptor, servicio, paciente y medicación a dispensar.

Validación de la prescripción:

Por un farmacéutico verificando que se ajusta al protocolo.

Procedimiento de dispensación:

- Debe detallar la medicación que se debe dispensar y lo que se debe registrar por visita y paciente y la ubicación de las muestras.
- Se comprobará el plazo de validez de las muestras a dispensar.

Registro de dispensación:

- Con fecha y firma o iniciales del profesional que dispensa o valida.
- Con los datos que permiten la trazabilidad: lote y caducidad, nº kit, ...

Modo de dispensación:

- Directamente al paciente ambulatorio.
- Al investigador o colaborador, individualizadamente por paciente o dispensación en bloque para varios pacientes.
- A la unidad de mezclas intravenosas y citostáticos para su elaboración.

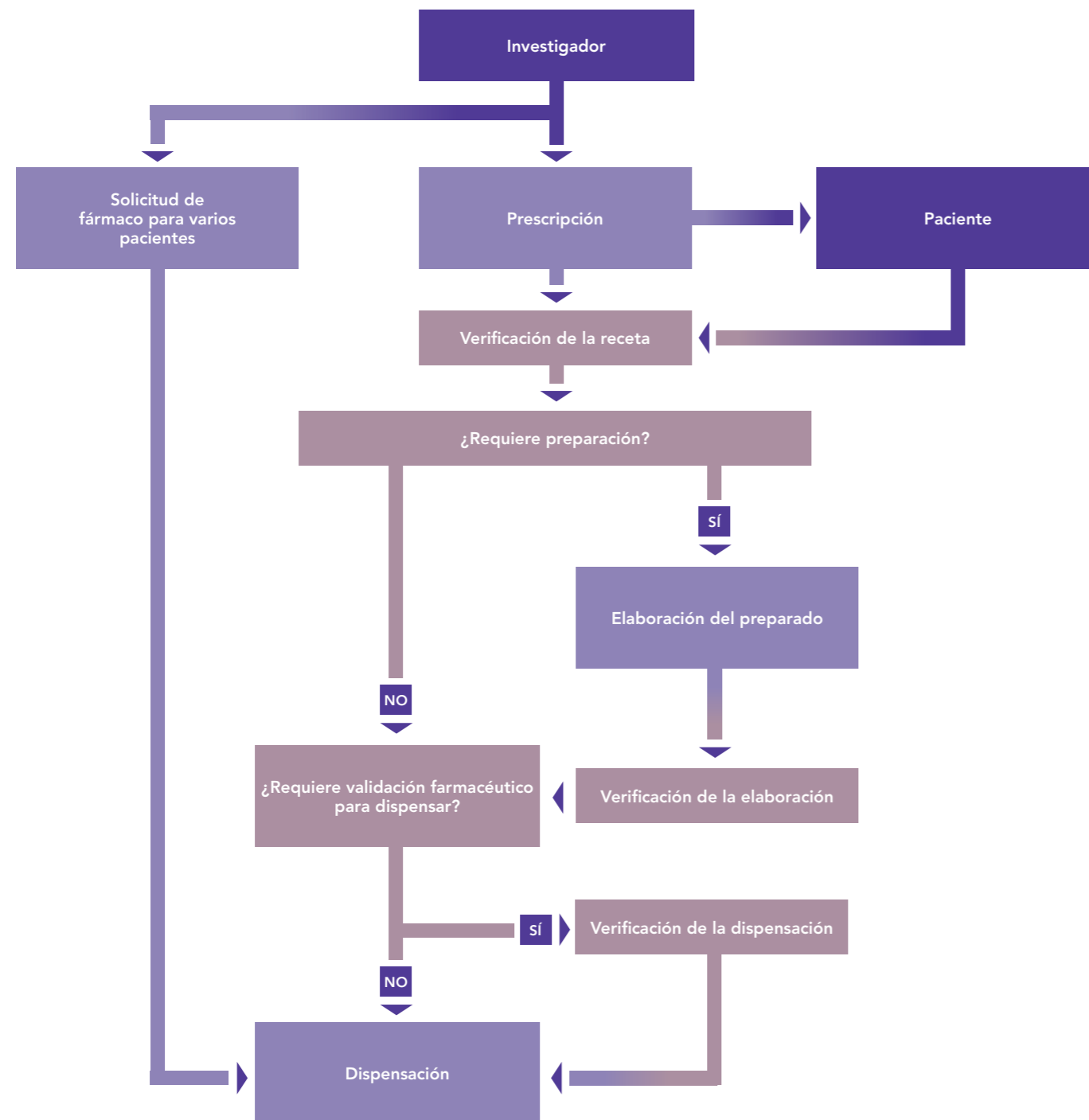
Archivo:

Todos los impresos o solicitudes de prescripción/dispensación se archivarán en el archivo correspondiente del ensayo.

INDICADORES DEL PROCESO

- N° prescripciones/dispensaciones:
 - individualizadas por paciente.
 - en bloque al investigador.
- N° incidencias en el proceso de dispensación.

DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO
DISPENSACIÓN DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN



ANEXO I: SOLICITUD MEDICAMENTOS ENSAYO CLÍNICO

DATOS ENSAYO

Código de protocolo

Investigador principal:

Principio activo (o código de identificación):

DATOS MÉDICO PRESCRIPTOR

Nombre y apellidos

Nº colegiado: Servicio:

DATOS PACIENTE

Nombre y apellidos (y nº paciente):

Pauta dosificación

Cantidad solicitada

Cantidad suministrada:

Lote		Caducidad	
Lote		Caducidad	

Fecha y firma del médico:

Fecha y firma del farmacéutico:

ANEXO II: HOJA INDIVIDUALIZADA DE DISPENSACIÓN A PACIENTES

Código del protocolo:		Identificación Sujeto:		Código de aleatorización: Nº Sujeto:		
Identificación fármaco:						
Medicación dispensada				Medicación devuelta		
Fecha dispensación	Nº Unidades dispensadas	Nº Lote / caducidad	Persona que registra	Fecha devolución	Nº Unidades devueltas y contenido	Persona que registra

ANEXO III: HOJA DE ENTREGA DE MEDICAMENTOS PARA I.C. AL INVESTIGADOR

Código del protocolo:			Código interno:		
Fecha	Muestras	Lote	Caducidad	Persona que recibe:	Persona que entrega:

Destrucción o devolución a promotor de medicamentos en investigación

Aránzazu Linares Alarcón.
Adjunta del Servicio de Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

Objetivo

Definir los procedimientos de destrucción o devolución de las muestras en investigación, siendo estas: muestras usadas o no usadas, caducadas o no, durante la realización del ensayo clínico o a su finalización.

Descripción

a) Devolución de muestras de ensayo clínico al promotor

Las devoluciones se realizan normalmente a través de un mensajero que retira el paquete preparado y lo transporta a una dirección indicada por el promotor.

El horario y sitio de recogida de dichos paquetes serán estipulados según los procedimientos de cada Servicio de Farmacia.

Procedimientos generales:

- El monitor realizará la contabilidad de las muestras, completará el formulario de devolución, pudiendo usar los propios del ensayo o los del Servicio de Farmacia según los procedimientos de cada centro, como mínimo debe contener los datos de identificación del ensayo, muestras, lote, caducidad y cantidad a devolver.
- En el Servicio de Farmacia se revisará y comprobará dicho formulario.
- Si se dispone de impresos de contabilidad propios del Servicio de Farmacia se procederá a registrar la devolución o mecanizarlos en el programa informático en el caso de que se disponga de uno.
- El monitor preparará el paquete para la devolución, indicando la dirección a la cual va destinada.

Cuando el mensajero recoge el paquete debe entregar un albarán de recogida con los datos de la empresa que realizará el transporte, algunas de estas empresas solicitan certificados de peligrosidad u otros, en tal caso el monitor debe rellenar dichos certificados y adjuntarlos al paquete.

Para evitar confusiones es conveniente que dichos paquetes tengan la identificación del ensayo al que corresponden, monitor que preparó el paquete, fecha prevista y empresa que procederá a la recogida. Ver ejemplo de impreso en el anexo II: formulario de recogida de medicación devuelta a promotor.

Los impresos quedarán archivados en un lugar designado para ello o en la carpeta del ensayo clínico, según procedimientos del centro.

b) Destrucción de las muestras por el Servicio de Farmacia

En la mayoría de hospitales se dispone de un plan de gestión de residuos, dependiendo del tipo de muestra de ensayo clínico se gestionará su destrucción de una forma u otra atendiendo a este plan, depositándolo en los contenedores adecuados, que suelen estar identificados por diferentes colores, formas y bolsas. Normalmente hay una empresa externa que es la encargada de su destrucción final.

Muestras usadas:

Todo el material usado en la preparación y acondicionamiento de medicamentos citostáticos deben desecharse según los procedimientos internos de eliminación de residuos citotóxicos.

En el caso de muestras en investigación de las que desconozcamos el grado de peligrosidad por ej. Anticuerpos monoclonales, antivirales... que hay que manipular para la preparación del producto final, hay que exigir al promotor en caso de tener que guardar los viales usados, certificado de no peligrosidad, donde se exponga que no es medicación de riesgo, que no existen problemas para la seguridad del personal que los manipula sin protección, no es teratogénico, ni produce inmunosupresión y/o algún tipo de citotoxicidad, en el caso de no disponer de dicho certificado, estas muestras se eliminarán según los procedimientos de residuos citotóxicos.

Por seguridad del personal, no se debe permitir el retorno al Servicio de Farmacia de material o medicamentos administrados al paciente por vía parenteral como bolsas de infusión, viales, jeringas etc...

Muestras no usadas y usadas devueltas por los pacientes al Servicio de Farmacia:

Procedimientos generales:

- El monitor procederá a la contabilidad de las muestras a destruir, completará el formulario de destrucción local, pudiendo usar los propios del ensayo o los del Servicio de Farmacia según los procedimientos de cada centro, como mínimo debe contener los datos de identificación del ensayo, muestras, lote, caducidad y cantidad a destruir.
- En el Servicio de Farmacia se revisará y comprobará dicho formulario.
- Si se dispone de impresos de contabilidad propios del Servicio de Farmacia se procederá a registrar la destrucción o mecanizarlos en el programa informático en el caso de que se disponga de uno.
- Los formularios quedarán archivados en la carpeta del ensayo clínico.
- Las muestras serán depositadas en el contenedor adecuado siguiendo el plan de residuos de cada hospital.

REQUERIMIENTOS MÍNIMOS:

El monitor en las monitorizaciones en el SF como mínimo deberá realizar:

- Contabilidad de las muestras a destruir y/o devolver al promotor.
- Registrar y documentar la devolución y/o destrucción.
- Preparar el paquete correctamente identificado y tramitar su recogida.

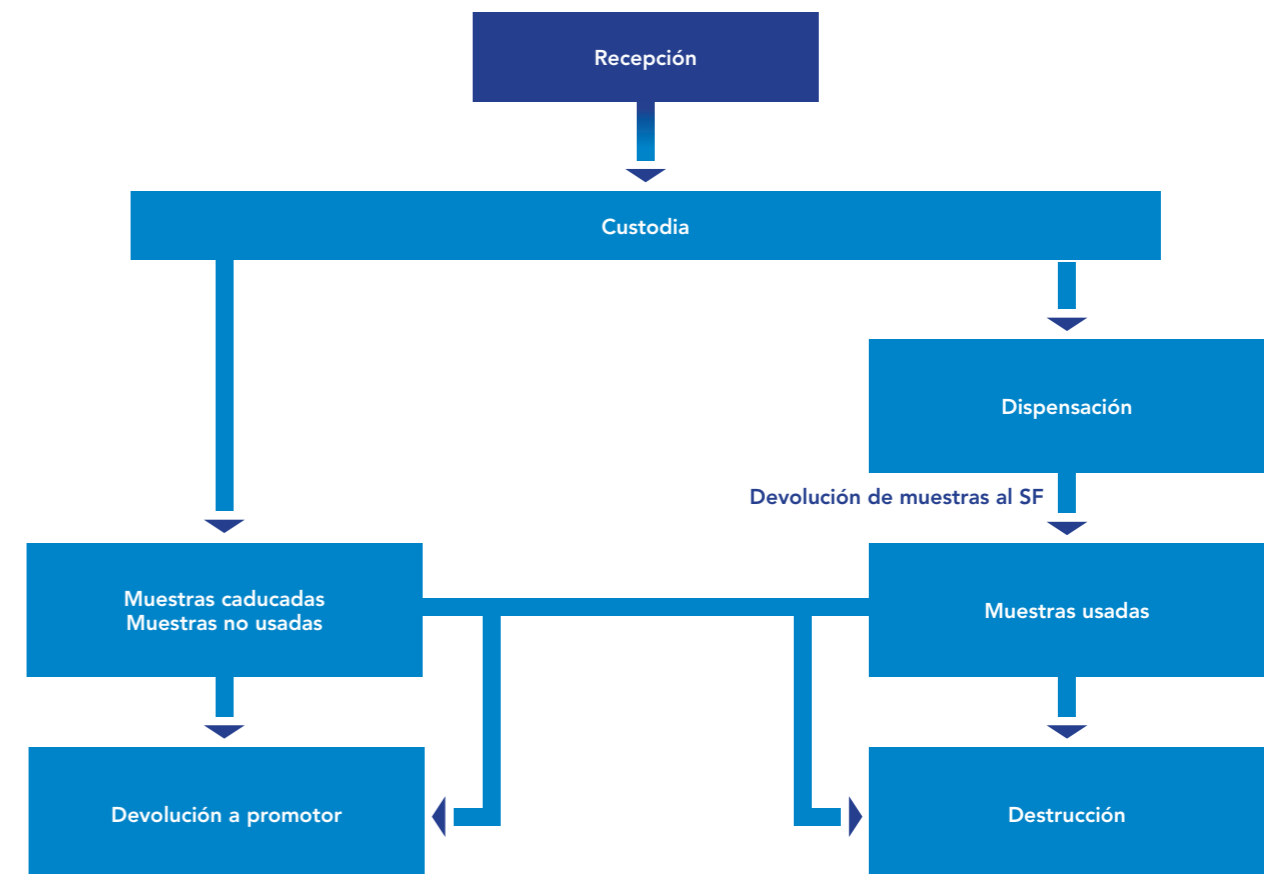
El Servicio de Farmacia:

- Revisará y comprobará lo realizado por el monitor.
- Conocerá el plan de residuos del hospital.

INDICADORES DEL PROCESO

- N° de albaranes de devolución a promotor.
- N° de muestras devueltas a promotor.
- N° de muestras destruidas en el centro.

DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DESTRUCCIÓN O DEVOLUCIÓN A PROMOTOR DE MUESTRAS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



ANEXO I: CERTIFICADO DE DESTRUCCIÓN

Monitor:
Laboratorio o CRO:
Ensayo Clínico:

EXPONE:

Que con fecha _____ de _____ de _____ fueron destruidas mediante el procedimiento operativo de destrucción de residuos del Hospital _____

Muestras	Cant	Usadas (s/n)	Lote	F. Cad.

Motivo por el que se destruye:

Caducidad Finalización del Ensayo Clínico
 Otras. Especificar: _____

Empresa responsable de la destrucción:

Nombre, apellidos y firma.
Farmacéutica/o responsable:

Nombre, apellidos y firma.
Monitor/a:

ANEXO II: FORMULARIO DE RECOGIDA DE MEDICACIÓN DEVUELTA A PROMOTOR

A rellenar antes de la recogida en el **área de ensayos**

CÓDIGO DEL ESTUDIO:
Monitor que tramita la recogida:
Día previsto de la recogida del paquete:
Empresa de transporte que realizará la recogida:

A rellenar por el **transportista** que recoge las muestras:

EMPRESA DE TRANSPORTE QUE RECOGE:
Día de la retirada del paquete:
Nombre y apellidos del transportista que retira el paquete:

Este impreso junto con el albarán de recogida, será entregado el día de la recogida en el área de ensayos clínicos.

Contabilidad de medicamentos en investigación

Carmen Rosado María.
Adjunta del Servicio de Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Hospital Universitario Central de Asturias.

Objetivo

De acuerdo con las BPC, es responsabilidad del Investigador Principal, o de en quien este delegue, llevar un registro de la contabilidad y existencias de los medicamentos en investigación.

En nuestro país, es el Servicio de Farmacia, quien se responsabiliza de la custodia y conservación de los mismos, y por tanto, del control de las existencias.

Descripción

En la visita de inicio se establece con el monitor como se va a realizar el registro de la contabilidad de los medicamentos del estudio y el formato que se va a utilizar, papel, electrónico, o ambos.

El registro podrá ser de alguna de las siguientes formas:

- Registros o formularios proporcionados por el promotor. Cuando no se dispone de formularios propios se cumplimentarán los facilitados con la documentación del estudio.
- Registros o formularios propios del Servicio de Farmacia. Se utilizarán siempre y cuando quede reflejada toda la información requerida por el promotor.
- Registros o formularios proporcionados por el promotor, que son completados por el monitor o personal del centro en el que delegue el IP.

La información para cumplimentar los registros anteriores se obtiene de los siguientes documentos fuente:

- Albaranes de recepción del fármaco enviados por el promotor, firmados y fechados.
- Impresos de prescripción – dispensación del centro, firmados y fechados.
- Registros informatizados del programa utilizado en el SF.

CONTABILIDAD GENERAL:

Se realiza para cada fármaco recibido, dosis.

Entradas:

Para cumplimentarlo, se utilizan como documento fuente los albaranes de recepción del fármaco. Se registran cada uno de los medicamentos recibidos, n° kit, lote y caducidad, persona y fecha de la recepción.

Puede estar diferenciado en distintos documentos para cada fármaco, dosis y lote recibido.

Salidas:

- Dispensaciones: medicamento dispensado, paciente, unidades, n° kit, lote y caducidad, persona y fecha.
- Dispensación en bloque al investigador: medicamento, n° kit, lote y caducidad, persona y fecha, y a quien se le entrega.
- Caducidad: medicamento, unidades, n° kit, lote y caducidad, persona y fecha.
- Destrucción: medicamento, unidades, n° kit, lote y caducidad, persona y fecha.
- Devolución al promotor: medicamento, unidades, n° kit, lote y caducidad, persona y fecha.

CONTABILIDAD POR PACIENTE:

Se registra la fecha de dispensación, persona que la realiza, número de visita, unidades dispensadas, n° kit si procede, lote y caducidad. Se firma y fecha por el personal del SF.

En la misma hoja se puede reflejar la cantidad devuelta por el paciente, fecha y firma.

DEVOLUCIONES:

Las devoluciones de medicación, tanto procedentes de los propios pacientes como de los investigadores, son revisadas por el monitor. Las muestras devueltas, junto con la medicación no utilizada pero caducada, debe ser devuelta al promotor. El monitor documentará esta retirada de medicación que será firmada y fechada por el farmacéutico y por el monitor. Se archiva una copia en la farmacia.

En algunas ocasiones la destrucción puede llevarse a cabo en el propio centro. Se cumplimentará el documento de destrucción y se dejará copia en farmacia, firmada y fechada.

En las visitas de monitorización, se revisa el balance y trazabilidad de las muestras.

Cuando se utilicen los formularios propios del centro (apartado b) y se acepten como válidos, el monitor cumplimentará los del promotor si es necesario y el farmacéutico firma y fecha estos documentos.

Se archiva copia de la contabilidad en la carpeta de farmacia.

REQUERIMIENTOS MÍNIMOS:

- Registrar la contabilidad de los medicamentos en investigación.
- Registrar los medicamentos dispensados a cada paciente.
- Conocer en todo momento el stock real de los medicamentos en investigación custodiados en el Servicio de Farmacia.

INDICADORES DEL PROCESO

- N° de desviaciones de la contabilidad registrada respecto al stock real.

CAPÍTULO 09

Monitorización y seguimiento de ensayos clínicos

Concepción Martínez Nieto.
Adjunta del Servicio de Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

Objetivo

Describir el procedimiento de monitorización y seguimiento de los ensayos clínicos en el Servicio de Farmacia.

Descripción

El seguimiento de las muestras de investigación y/o control del ensayo, se realizará tanto con el investigador como con el Servicio de Farmacia del centro, durante las visitas de monitorización.

El monitor deberá acordar una cita para asistir al Servicio de Farmacia para la realización de la monitorización.

El monitor deberá acreditar su identidad para la realización de las monitorizaciones.

En las visitas de monitorización, el monitor, en el Servicio de Farmacia se realizará las siguientes actividades:

- Revisión de las recepciones de medicación y su acuse de recibo, verificando fecha y firma.
- Revisión de las dispensaciones que se hayan realizado a cada paciente y/o al investigador, verificando coincidencia entre la prescripción y la dispensación, fecha y firma.
- Revisión de los registros de temperatura de cada una de las zonas de almacenamiento de las muestras en investigación (temperatura ambiente, nevera y congeladores). Anotar toda discrepancia que haya surgido entre monitorizaciones y solicitud de aclaraciones de las mismas.
- Revisión de las muestras devueltas por los pacientes. Si el investigador no ha realizado el recuento de las unidades devueltas, será el monitor el que la realice, salvo que en la visita de inicio se haya delegado en el farmacéutico.
- Revisión de las existencias en el Servicio de Farmacia.
- Revisión de la fecha de caducidad de las muestras.
- Reetiquetado si es necesario, documentándolo con fecha y firma del monitor y del farmacéutico.
- Complimentación o revisión del documento del balance de las muestras (entradas, salidas) y firma.
- Devolución de las muestras caducadas o devueltas por el paciente al promotor. Preparación del envío.
- En algunos casos no se realiza la devolución al promotor, sino que se destruye en el propio Servicio de Farmacia, dejando constancia por escrito.

Para que el monitor pueda realizar todas estas comprobaciones, el Servicio de Farmacia deberá facilitarle la información necesaria, ya sea en formato papel o en formato electrónico.

En la monitorización nos debemos de asegurar, que el monitor no se lleva nunca los originales de ninguno de los procedimientos que se han realizado en el Servicio de Farmacia, pudiendo realizar fotocopias, de documentos no identificados del paciente, respetando en todo momento la confidencialidad de los datos de los participantes en el estudio.

El monitor deberá dejar registro de su visita (anexo I)

Después de las monitorizaciones, el monitor deberá elaborar los informes sobre las visitas realizadas al centro.

El farmacéutico además de estar involucrado en las visitas de monitorización que se realizan en el Servicio de Farmacia, como miembro del CEIC, puede participar en el seguimiento del ensayo.

REQUERIMIENTOS MÍNIMOS:

El monitor en las monitorizaciones en el SF como mínimo deberá realizar:

- Revisión de recepciones, dispensaciones y devoluciones de las muestras del ensayo. Complimentación del balance de muestras.
- Revisión de los registros de temperatura.
- Revisión de caducidades y reetiquetado si es preciso.
- Devolución al laboratorio o destrucción de la medicación en el Servicio de Farmacia.
- Documentación de todos los procesos, con fecha y firma.

El Servicio de Farmacia, proporcionará la información necesaria para llevar a cabo las actividades anteriores.

INDICADORES DEL PROCESO

- Nº visitas de monitorización/mes.
- Nº visitas de monitorización /EC en un período de tiempo.

ANEXO I: VISITAS DE MONITORIZACIÓN

Fecha visita	Lab/C.R.O	Estudio	C.R.A	Firma	Motivo visita

CAPÍTULO 10

Cierre del ensayo clínico

Begoña Gómez Pérez.
Adjunta del Servicio de Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Hospital Universitari Clínic. Barcelona.

Objetivo

Describir las opciones respecto al archivo de la documentación cuando se realiza la visita de cierre de un ensayo clínico en un Servicio de Farmacia.

Descripción

En la visita de cierre del centro, el monitor debe revisar la documentación del ensayo clínico.

Debe solicitarse una notificación por escrito de la finalización del ensayo clínico.

El monitor debe presentar una copia de la carta de comunicación de cierre al CEIC o, en su defecto, una nota de archivo indicando que se ha comunicado al CEIC correspondiente.

Existen varias opciones respecto a la documentación del ensayo:

1. Unificación con el archivo del investigador:

A aplicar en especial si el espacio físico en el Servicio de Farmacia es reducido.

Se unificará el archivo de farmacia con el del investigador principal, quien se hará responsable de su custodia.

Se debe documentar la retirada de la documentación del ensayo mediante un formulario en el que consten como mínimo: Anexo I.

- Los datos del ensayo: código, promotor, investigador principal.
- El destino del archivo de farmacia: unificación con el del investigador.
- La fecha, el nombre y la firma del responsable de la gestión de los ensayos clínicos del Servicio de Farmacia.
- El nombre y la firma de la persona que retira la documentación, que suele ser el monitor del ensayo.

2. Custodia del archivo en el Servicio de Farmacia:

Si la unificación con el archivo del investigador no es posible, la documentación del ensayo clínico se guardará en el Servicio de Farmacia el periodo legalmente establecido tras el cierre del ensayo. Ver anexo II.

Se debe guardar la documentación de los ensayos cerrados separada de los ensayos en curso.

3. Externalización del archivo del Servicio de Farmacia:

En caso de que las dos anteriores opciones no sean posibles, el archivo de farmacia se puede trasladar a un almacén externo a cargo del Servicio de Farmacia.

Debe documentarse esta externalización.

4. Unificación parcial con el archivo del investigador:

En algunos casos se puede optar por una solución intermedia, que consiste en mantener bajo custodia del Servicio de Farmacia una parte de la documentación, en concreto aquella que contenga el nombre completo de los sujetos o cualquier otro dato que permita identificarle, como prescripciones médicas y registros internos de dispensación y contabilidad. Se guardará durante el tiempo establecido en la legislación.

Los demás documentos del archivo de farmacia deben ser unificados con el archivo del investigador. Debe documentarse por escrito la retirada de la documentación del ensayo mediante un formulario en el que consten como mínimo los datos del ensayo (código, promotor, investigador principal), los documentos retirados para ser unificados con el archivo del investigador, los documentos que serán custodiados en el Servicio de Farmacia, la fecha, el nombre y la firma del responsable de la gestión de los ensayos clínicos del Servicio de Farmacia y el nombre y la firma de la persona que retira la documentación.

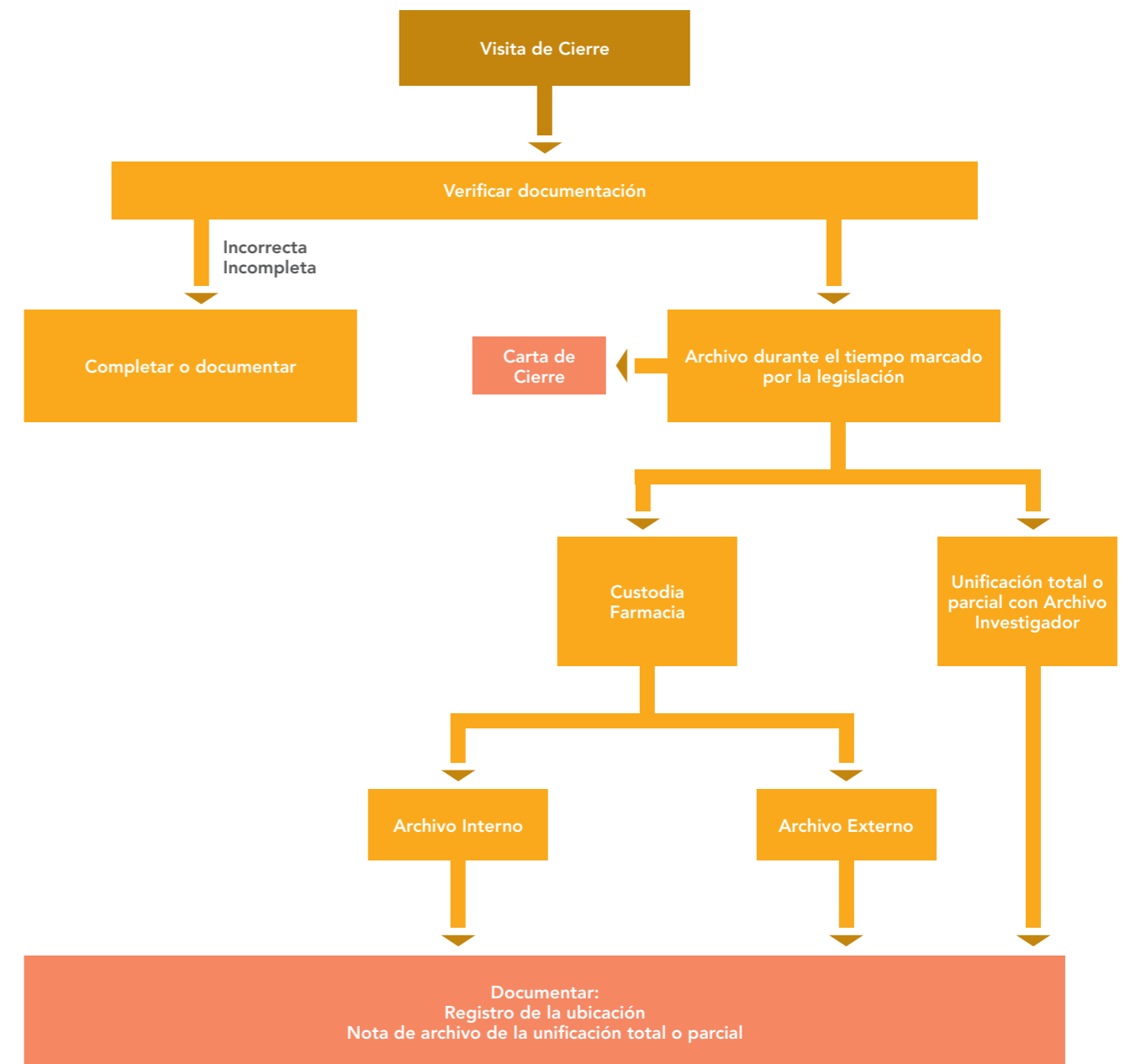
REQUERIMIENTOS MÍNIMOS:

- Copia de la carta de comunicación de cierre al CEIC o nota de archivo.
- Documentar el sitio y el tiempo donde permanecerá el archivo del SF.

INDICADORES DEL PROCESO

- N° de ensayos clínicos cerrados/año.

DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO CIERRE DE UN ENSAYO CLÍNICO



ANEXO I. FORMULARIO DE UNIFICACIÓN CON EL ARCHIVO DEL INVESTIGADOR

Código del ensayo:

Título del ensayo:

Promotor:

Investigador Principal:

Con fecha _____ de _____ del _____ se realiza la visita de cierre del ensayo clínico, procediendo a unificar el archivo del Servicio de Farmacia con el del investigador, para que sea custodiado de acuerdo a la legislación vigente.

Toda la documentación es entregada al monitor para su unificación.

(Si no se entrega toda la documentación se puede describir qué se entrega)

Nombre, apellidos y firma.
Farmacéutica/o responsable:

Nombre, apellidos y firma.
Monitor/a:

ANEXO II. DURACIÓN DE LA CUSTODIA DE LA DOCUMENTACIÓN ESENCIAL DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

- **Orden SCO/256/2007**, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las Directrices Detalladas De Buena Práctica Clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano:

Artículo 6. *Archivo maestro del ensayo y métodos de archivo.*

1. La documentación relativa al ensayo clínico constituye el archivo maestro del mismo y constará de los documentos esenciales que permitan la evaluación de la realización de un ensayo clínico y de la calidad de los datos obtenidos. Estos documentos deberán demostrar el cumplimiento por parte del investigador y el promotor de los principios y directrices de buena práctica clínica y de todos los requisitos aplicables [.....]
2. El archivo maestro del ensayo proporcionará la base para las auditorías que pueda realizar el auditor independiente del promotor y las inspecciones de las autoridades competentes.
3. El contenido de los documentos esenciales deberá ajustarse al carácter específico de cada fase del ensayo clínico. Se deberán tener en cuenta las orientaciones suplementarias sobre el contenido de dichos documentos publicados por la Comisión Europea.
4. El promotor y el investigador conservarán los documentos esenciales de cada ensayo clínico durante al menos cinco años tras la finalización del ensayo, o durante un período más largo si así lo disponen otros requisitos aplicables, como en el caso de que el estudio se presente como base para el registro de un medicamento en que se deberá cumplir el anexo II del Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, o un acuerdo entre el promotor, el investigador y el centro.
5. Los documentos esenciales deberán archivar de forma que se puedan poner fácilmente a disposición de las autoridades competentes, en caso de que los soliciten.

- **NORMAS DE BUENA PRÁCTICA** (CPMP/ICH/135/95). Punto 4.9.5:

Se deberán conservar los documentos esenciales hasta al menos 2 años después de la última aprobación de una solicitud de comercialización en Europa, EEUU o Japón y hasta que no quede ninguna solicitud de comercialización pendiente, o en proyecto, en dichas regiones o hasta que hayan pasado al menos 2 años desde la suspensión formal del desarrollo clínico del medicamento en investigación. Sin embargo, se deberán conservar estos documentos durante un periodo de tiempo más prolongado si así lo establecen las normas reguladoras aplicables o un acuerdo con el promotor.

Es responsabilidad del promotor informar al investigador/institución a partir de qué fecha no es necesario conservar estos documentos (véase 5.5.12).

- **REAL DECRETO 1345/2007**, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

Módulo 5 del anexo I:

c) Los titulares de la autorización de comercialización deberán tomar las medidas necesarias para que los documentos de los ensayos clínicos esenciales (incluidos los impresos de recogida de datos) distintos del expediente médico del sujeto sean custodiados por los propietarios de los datos:

Durante un mínimo de 15 años tras la finalización o interrupción del ensayo, o durante un mínimo de dos años tras la concesión de la última autorización de comercialización en la Unión Europea y en aquellos casos en que no haya solicitudes de comercialización pendientes o previstas en la Unión Europea, durante un mínimo de dos años tras la interrupción oficial del desarrollo clínico del producto objeto de investigación.

El expediente médico del sujeto deberá ser custodiado con arreglo a la normativa aplicable y conforme al período máximo permitido por el hospital, institución o consulta privada.

No obstante, podrán retenerse los documentos durante un período más largo, si así lo exigen las disposiciones normativas aplicables o el acuerdo con el promotor.

Corresponderá al promotor informar al hospital, institución o consulta privada acerca del momento en que no será preciso continuar conservando dichos documentos.

GLOSARIO

Acontecimiento adverso grave e inesperado: cualquier acontecimiento adverso que, a cualquier dosis, produzca la muerte, amenace la vida del sujeto, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita y cuya naturaleza o gravedad no se corresponda con la información referente al producto (por ejemplo, el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización o la ficha técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado).

A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de acontecimiento adverso que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores.

Acontecimiento adverso: cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.

Aleatorización: proceso mediante el cual cada paciente es asignado de manera aleatoria a una de las ramas de tratamiento del EC.

Cierre del ensayo en un centro: momento en el que se da por finalizada la participación de un centro en un ensayo clínico y el promotor realiza la visita de cierre para recoger toda la documentación y medicación del estudio.

Data manager o coordinador de centro: es una figura importante para los investigadores y centros que desarrollan gran cantidad de ensayos clínicos, como por ejemplo, en Oncología. Su función principal es liberar de trabajo al investigador en todo lo que no sean decisiones médicas. Por lo general, su trabajo tiene lugar en un solo hospital aunque, según qué situaciones, pueden asistir a varios a la vez. Sus funciones dependerán de las responsabilidades que le asigne el investigador.

Enmascaramiento: proceso mediante el cual un MI se prepara y etiqueta de forma que el investigador y/o el paciente no conozcan la rama de tratamiento que le ha correspondido al sujeto en la aleatorización.

EudraCT: identificación única para cualquier ensayo clínico, organizado en un centro ubicado en el Comunidad Europea.

Fin del reclutamiento: momento, generalmente definido por el promotor, a partir del cual no pueden incluirse más pacientes en el ensayo clínico.

Finalización del ensayo: momento del cierre del ensayo clínico en todos los centros participantes.

Formulario de delegación de tareas: documento en el que quedan registrados los datos del personal implicado en el estudio (nombre, firma y siglas), así como las tareas que delega el investigador principal en cada una de éstas. Este documento debe quedar firmado por el investigador principal con la fecha en la que se realiza la delegación de funciones.

Inicio del ensayo clínico en un centro: fecha de la inclusión en el estudio del primer participante, en un centro sanitario concreto. Se considerará que una persona está incluida en el estudio cuando firma el consentimiento informado y por lo tanto, la fecha del inicio del estudio en un centro será la fecha de la firma del consentimiento informado del primero de los participantes en el ensayo. En algunos hospitales, se considera fecha de inicio, la fecha de la visita de inicio.

Investigador: médico o persona que ejerce una profesión reconocida para llevar a cabo investigaciones en razón de su formación científica y de su experiencia en la atención sanitaria requerida. El investigador es responsable de la realización del ensayo clínico en un centro. Si es un equipo el que realiza el ensayo en un centro, el investigador es el responsable del equipo y puede denominarse investigador principal.

Medicación en cuarentena: aislar o apartar las muestras en investigación, por diferentes circunstancias como que no está en las condiciones adecuadas, mal identificadas, hasta solucionar el problema.

Monitor: profesional capacitado con la necesaria competencia clínica, elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal, cuando éstos no concurran en la misma persona.

Nº de kit/tratamiento/medicación/vial/caja: grupo de caracteres alfanuméricos que identifica de manera única una caja, vial, etc del Medicamento en Investigación que se dispensa o prepara.

Preparación: proceso mediante el cual una muestra en investigación que no puede administrarse de forma directa al paciente, se acondiciona o prepara para su administración oral o parenteral.

Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT): instrucciones escritas y detalladas para lograr la uniformidad en la realización de una función específica.

Promotor: individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y/o financiación de un ensayo clínico.

Seguimiento: vigilancia continuada, en el ámbito de un centro sanitario específico, de la ejecución práctica del ensayo clínico desde la inclusión del primer participante hasta la recepción del informe final.

Sujeto del ensayo: persona que participa en un ensayo clínico, bien recibiendo el medicamento en investigación, bien como control.

Visita de cierre: es la visita que se produce una vez finalizado el estudio. Su objetivo es realizar una última revisión de la contabilidad de la medicación, retirar o destruir toda la medicación sobrante, comprobar la documentación generada en el estudio referente al stock de medicación (recepciones y dispensaciones), preparar y unificar, si procede, la documentación de farmacia con la del investigador principal. En ocasiones se realiza una visita de cierre de farmacia, cuando los pacientes se encuentran en seguimiento y a nivel de farmacia no se va a requerir más participación.

Visita de inicio al centro: momento en el que el promotor y/o monitor visita el centro para entregar la documentación, medicación y material necesario para el comienzo y desarrollo del estudio. La visita de inicio puede tener diferentes fechas, en función de las personas a las que visita: investigador, Servicio de Farmacia ó fundación (si la hubiera). En esta visita se presenta el estudio en el centro. En esta visita se analiza el diseño del estudio, se revisa que toda la documentación del ensayo es correcta y se establecen los requerimientos específicos del estudio que aplicará el Servicio de Farmacia. Cuando se haya realizado la última visita de inicio será la fecha a partir de la cual se puede iniciar el reclutamiento.

Visita de preinicio o selección: es la primera visita al centro, previa a la visita de inicio para conocer las características del

Servicio de Farmacia. No en todas las ocasiones se produce. En esta visita el promotor, a través del monitor, solicita información acerca de las instalaciones del servicio destinadas a los ensayos, datos de contacto del personal que trabaja en la Unidad de Ensayos Clínicos (teléfono, fax, correo electrónico, etc), sistemas de gestión de muestras para investigación, control de temperaturas de conservación de las muestras, procedimiento de preparación y dispensación de las muestras, etc.

Visita final al centro: momento en el que el monitor acude al centro para cerrar el estudio, y entregar la carta de cierre.

Visitas de monitorización: son aquellas visitas realizadas por el monitor, en las que se comprueba el correcto desarrollo del ensayo. Se actualiza el archivo y se revisa el stock, las recepciones, las dispensaciones, las devoluciones, el control de las temperaturas y la evolución de los pacientes mediante la historia clínica facilitada por el investigador. En esta visita el monitor realiza un seguimiento y comprueba la trazabilidad de las muestras de investigación. Las visitas de monitorización se realizan tanto en el Servicio de Farmacia como en el servicio clínico implicado en el ensayo clínico.

ABREVIATURAS

AEMPS:	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
BPC:	Buenas Prácticas Clínicas.
CDC:	Conformidad del Director del Centro.
CE:	Comunidad Europea.
CEIC:	Comité Ético de Investigación Clínica.
CPMP:	Committee for Proprietary Medicinal Products.
CRA:	Clinical Research Associate. Monitor de ensayos clínicos.
CRO:	Contract Research Organization. Organización por contrato.
EC (EECC):	Ensayos clínicos.
IB:	Investigator's Brochure. Manual del investigador.
IC:	Investigador colaborador.
ICH:	International Conference on Harmonisation.
IMPDP:	Investigational Medical Product Dossier.
IP:	Investigador principal.
IVRS:	Interactive Voice Response System.
IWRS:	Interactive Web Response System.
MI:	Medicamento en Investigación.
NCF:	Normas de Correcta Fabricación.
PNT:	Procedimientos Normalizados de Trabajo.
RD:	Real Decreto.
SF:	Servicio de Farmacia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez B. Ensayos clínicos y farmacia hospitalaria. Barcelona: Ed Mayo; 2007.
2. Gómez B, Placeres M, López Y, Domínguez P. Certificación de los procesos de gestión de muestras en investigación clínica en un Servicio de Farmacia hospitalario según normativa UNE-ISO-9001:2000. Med Clin (Barc) 2009; 133: 479-85.
3. Gómez B, Placeres M, Suñé MP, Mur A, Tordera M, Idoipe A et al. Análisis conjunto y evolución de las actividades farmacéuticas relacionadas con ensayos clínicos en cinco hospitales españoles de tercer nivel. Aten Farm 2009; 11: 287-94.
4. Idoate A, Idoipe A. Investigación y ensayos clínicos. En: Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde E, eds. Farmacia Hospitalaria 3ª ed. Tomo I. Madrid: Fundación Española de Farmacia Hospitalaria; 2002: 325-62.
5. Laguna-Goya N, Serrano MA, Gómez-Chacón C. Revisión de la legislación sobre la investigación clínica en el Sistema Nacional de Salud y los servicios de farmacia hospitalaria. Farm Hosp. 2009; 33: 281-4
6. Martínez-Nieto C. Gestión de muestras en investigación clínica. En: Martínez-Nieto C, Coordinadora. Ensayos clínicos en España. Madrid: Astellas Pharma; 2010: 223-46.
7. Pérez Peiró C, Porta Oltra B, Cholvi Llovel M, Jiménez Torres NV. Procedimientos normalizados del Servicio de Farmacia para el desarrollo de los ensayos clínicos. Farm Hosp. 2004; 28(1): 36-47.
8. Real JM, Agustín M^ªJ, Serrano MC, Idoipe A, Palomo P, Abad R. Mejora de la calidad de la especificación de la inclusión en ensayo clínico sobre prescripciones en quimioterapia. Rev Calid Asist 2009; 24: 280-6.
9. Schoenenberger JA. Ensayos clínicos. Curso de Formación Continuada en Farmacoterapia de la SEFH. Módulo IV. Combinopharm. Madrid: Ed Arán; 2007.
10. Suñé MP, Montoro JB. Participación del farmacéutico de hospital en la realización de ensayos clínicos. El farmacéutico de hospitales 2003; 145: 29-34.

Normativa legal referente a ética y derechos del paciente

ÉTICA

- Declaración de Helsinki. Disponible en:
http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf. (acceso 2 de septiembre de 2012)
- Convenio de Oviedo. Disponible en:
<http://www.boe.es/boe/dias/1999/10/20/pdfs/A36825-36830.pdf> (acceso 2 de septiembre de 2012)

DERECHOS DEL PACIENTE

- Ley 41/2002 (Autonomía del Paciente). Disponible en:
<http://www.boe.es/boe/dias/2002/11/15/pdfs/A40126-40132.pdf> (acceso 2 de septiembre de 2012)
- Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos. Disponible en
<http://www.boe.es/boe/dias/1999/12/14/pdfs/A43088-43099.pdf> (acceso 2 de septiembre de 2012)
- Real Decreto 1720/2007 (Desarrollo de la LOPD). Disponible en:
<http://www.boe.es/boe/dias/2008/01/19/pdfs/A04103-04136.pdf> (acceso 2 de septiembre de 2012)

Normativa en materia de ensayos clínicos

NORMATIVA EUROPEA

- Normas de buena Práctica clínica. Guía de ICH. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf (acceso 2 de septiembre de 2012)
- Directiva 20/2001. Disponible en:
<http://www.boe.es/doue/2001/121/L00034-00044.pdf> (acceso 2 de septiembre de 2012)
- Directiva 28/2005. Disponible en:
<http://www.boe.es/doue/2005/106/L00017-00031.pdf> (acceso 2 de septiembre de 2012)
- Comisión Europea/Vol. 4. Anexo 13: Fabricación de medicamentos en investigación. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/26_anexo-13.pdf (acceso 2 de septiembre de 2012)

NORMATIVA ESPAÑOLA.

- RD 223/2004. Real Decreto de Ensayos Clínicos.
<http://www.boe.es/boe/dias/2004/02/07/pdfs/A05429-05443.pdf> (acceso 2 de septiembre de 2012)
- Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos a partir del 1 de mayo de 2004 (versión n6, de mayo 2008). Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/aclaraciones_normativaEC_mayo08.pdf (acceso 2 de septiembre de 2012)
- Título III de la Ley 29/2006. Disponible en:
<http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2006-13554>. (acceso 2 de septiembre de 2012)
- RD 1344/2007. Farmacovigilancia. Disponible en:
http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2007-18919. (acceso 2 de septiembre de 2012)
- Ley 14/2007. Ley de Investigación Biomédica. Disponible en:
<http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2007-12945>. (acceso 2 de septiembre de 2012)
- Orden 256/2007, desarrollo de la directiva 28/2005. Disponible en:
<http://www.boe.es/boe/dias/2007/02/13/pdfs/A06295-06300.pdf>. (acceso 2 de septiembre de 2012)
- Orden SCO/362/2008 modifica la orden 256/2007. Disponible en:
<http://www.boe.es/boe/dias/2008/02/16/pdfs/A08738-08739.pdf>. (acceso 2 de septiembre de 2012)
- RD 1015/2009. Medicamentos en Situaciones Especiales. Disponible en:
<http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>. (acceso 2 de septiembre de 2012)
- Directiva 2003/63/CE. Código comunitario sobre medicamentos de uso humano. Disponible en:
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:159:0046:0094:ES:PDF>. (acceso 2 de septiembre de 2012)



