

Procedimientos normalizados del Servicio de Farmacia para el desarrollo de los ensayos clínicos

C. PÉREZ PEIRÓ¹, B. PORTA OLTRA¹, M. CHOLVI LLOVELL¹, N. V. JIMÉNEZ TORRES^{1,2}

¹*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.*

²*Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia*

Resumen

Introducción: Las normas de buena práctica clínica en la realización de ensayos clínicos exigen el establecimiento y el cumplimiento de procedimientos normalizados de trabajo para el Servicio de Farmacia que indiquen de forma detallada la conducta a seguir en cada uno de los procesos implicados en su desarrollo, incluidos la recepción, custodia, almacenamiento, preparación y dispensación de las muestras de investigación.

Objetivo: El objetivo del presente trabajo ha sido realizar un análisis de la información descrita en los protocolos de ensayos clínicos respecto a los procesos implicados en el circuito de muestras de medicamentos en fase de investigación y, en base a los resultados obtenidos, proceder a la elaboración de los procedimientos normalizados de trabajo del Servicio de Farmacia para el desarrollo de los ensayos clínicos.

Material y métodos: Se definieron once ítems para describir los procesos claves implicados en la identificación, almacenamiento, recepción, preparación, dispensación, administración, mantenimiento y devolución de las muestras de investigación, así como los relacionados con su inicio y finalización o cierre. Se analizó la información contenida en relación a estos ítems en un total de 39 protocolos de ensayos clínicos remitidos, para su evaluación por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital, durante el periodo de tiempo comprendido entre enero y agosto de 2002.

Resultados: El 46% de los protocolos incluyó datos del monitor o persona de contacto del promotor. En el 64% de los casos se describieron adecuadamente las condiciones de conservación y almacenamiento de las muestras de investigación pero en el 39% la descripción del etiquetado exterior no se ajustó a lo establecido en la legislación del Estado. En tan sólo el 15% de los casos se encontraron instrucciones explícitas para la realización de la recepción y acuse de recibo de las muestras de investigación. Las condiciones de manejo de las muestras de investigación para administración parenteral que requieren manipulación y/o preparación, se reseñaron

cuando procedía en un 25,6% de los casos. Los procedimientos para la dispensación de las muestras únicamente se describieron adecuadamente en un 5,1% de los protocolos analizados. La información al paciente, familiar o personal de enfermería sobre la administración y manejo de las muestras de investigación se contempló en el 41% de los protocolos aunque en ningún caso se encontraron hojas de información específicas o se habían desarrollado trípticos para difundir la información de forma escrita. Los procedimientos para la devolución al promotor de las muestras de investigación y para el mantenimiento y reposición de las mismas, no se especificaron en el 71,8 y 100%, respectivamente. Asimismo, las fechas de finalización y cierre del ensayo así como los procedimientos que deben desarrollarse en el Servicio de Farmacia durante este proceso, no se reflejaron en el 89,7% de los protocolos. Finalmente, sólo en el 30,8% de los casos se hace referencia de forma explícita al Servicio de Farmacia.

Conclusión: Estos resultados apoyan y justifican la necesidad de aplicar mejoras en los protocolos de ensayos clínicos con el fin de que su desarrollo se efectúe de forma segura, efectiva y eficiente y, han sido el punto de partida para elaborar los procedimientos normalizados de trabajo del Servicio de Farmacia para el desarrollo de los ensayos clínicos.

Palabras clave: Ensayos clínicos. Servicio de Farmacia de Hospital. Normas de buena práctica clínica y procedimientos normalizados de trabajo.

Summary

Introduction: Regulations on good clinical practice in the execution of clinical trials require the establishment and compliance of normalised working procedures by the hospital Pharmacy Department. These procedures must indicate precisely each one of the processes involved in their development, e.g. the reception, custody, storage, preparation and dispensing of research samples.

Objective: The aim of the present study is to analyse the information included in clinical trial protocols involved in the circulation of drug samples during the research stage and, based on the results obtained, to develop normalised working procedures for our hospital Pharmacy Department in order to carry out these clinical trials.

Material and methods: Eleven items were defined in order to describe key processes involved in identification, storage, receipt, preparation, dispensation, administration, maintenance and return of research samples, as well as those related to the

Recibido: 14-04-2003

Aceptado: 22-05-2003

Correspondencia: Carmen Pérez Peiró. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Gaspar Aguilar 90, 46017. Valencia. e-mail: perez_carpei@gva.es

beginning and end or closing of a clinical trial. Information included in 39 clinical trial protocols that had been sent to the Hospital Ethics Committee for evaluation between January and August of 2002 and was analysed in terms of the items previously defined.

Results: 46% of the protocols included data from the monitor or person representing the sponsor. 64% adequately described conservation and storage conditions of the research samples; but in 39% of the studied cases external labelling descriptions did not comply with legislation. Only 15% of the cases included clear instructions on research sample reception and its acknowledgement. 25.6% reported correct handling and/or preparation instructions for research samples with parenteral administration. Sample dispensation procedures were correctly described in no more than 5.1% of the protocols analyzed. 41% included information for patients, relatives or nurses on administration and handling of research samples, but none of them included specific information pamphlets or three-page leaflets. Procedures for either returning research samples to the sponsor or for their maintenance and replacement were not specified in the 71.8 and 100% of the cases, respectively. Likewise, trial ending or closing dates as well as procedures that must be followed by the Hospital Pharmacy Department during these processes were not stated in 89.7% of the protocols. Finally, only 30.8% of the cases explicitly cite the hospital Pharmacy Department.

Conclusion: These results support and justify the need to improve clinical trial protocols in order for them to be performed in a secure, effective and efficient way. Besides, they have been the starting point to devise the normalised working procedures of the hospital Pharmacy Department for the development of the clinical trials.

Key words: Clinical trials. Hospital Pharmacy Department. Good clinical practice. Normalised working procedures.

INTRODUCCIÓN

En 1990 la Ley del Medicamento recoge como una de las funciones de los Servicios de Farmacia de los hospitales (SFH) la custodia y dispensación de los productos en fase de investigación clínica (1). Posteriormente en 1993, tras entrar en vigor el Real Decreto 568/1993 (2,3), se establecieron los requisitos para la realización de ensayos clínicos (EC) con medicamentos. Desde entonces se ha consolidado la participación del SFH en las distintas fases del desarrollo de los EC.

La participación activa del SFH se inicia en la *fase previa* (fase I) a la aprobación del EC, como miembro permanente del Comité Ético de ensayos clínicos (CEIC). En esta fase se llevan a cabo actuaciones orientadas a validar el contenido del proyecto o protocolo del estudio para conseguir su autorización administrativa tal y como describe la figura 1. Una vez autorizada la realización del EC el SFH se implica en la *fase de ejecución* (fase II). Las actividades o procesos fundamentales comprenden la recepción, conservación, acondicionamiento, y registro individualizado de la dispensación de las muestras de investigación clínica a pacientes o al investigador, información al paciente, personal de enfermería, y demás miembros del equipo investigador cuando procede. A través de estas actividades el SFH contribuye activamente al desarrollo de los EC en el hospital, proporciona apoyo logístico a los investigadores y al

promotor, garantiza la utilización correcta de los productos y medicamentos del EC y presta una colaboración eficaz a los monitores y al CEIC en el seguimiento de los EC. Lamentablemente, la descripción de estos procesos no se incluye, de forma habitual, en los protocolos de los EC.

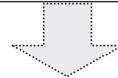
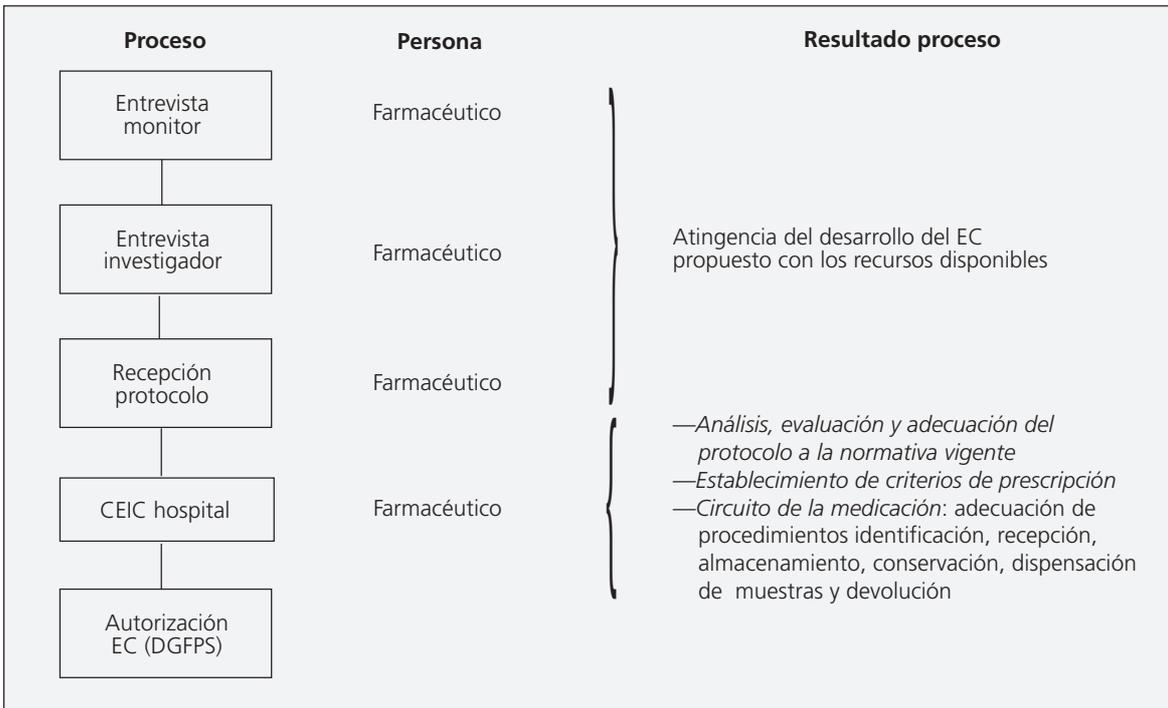
Los EC en España están experimentando un crecimiento importante debido a la mayor agilidad y simplificación de los trámites administrativos a nivel de la Agencia Española del Medicamento, así como de hecho que los CEIC han reducido a 60 días el tiempo máximo para emitir los dictámenes de evaluación de los protocolos (4,5). Concretamente, en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia el número de EC ha aumentado un 85% en los últimos 3 años, desde un total de 48 EC que se llevaron a cabo durante el año 1999 a un total de 89 EC durante el año 2002. Este hecho ha supuesto que la demanda del SFH en esta área haya tenido, durante este mismo periodo, un crecimiento paralelo al experimentado en el número de los EC.

Tal crecimiento ha ido acompañado de una mayor complejidad de los EC. Esta situación acrecienta la necesidad de unos *Procedimientos Normalizados de Trabajo* (PNT) que agilicen y adecúen, desde los SFH la gestión de los EC a la normativa vigente y que, además, se correspondan con los actuales procedimientos hospitalarios de dispensación de medicamentos en pacientes ingresados y pacientes externos. Asimismo, las normas de buena práctica clínica exigen el cumplimiento de PNT que indiquen de forma detallada la conducta a seguir en cada uno de los procesos relacionados con la organización, realización, recopilación de los datos, documentación y verificación de los EC (6). Además, es responsabilidad del promotor establecer y garantizar que su conocimiento y puesta en práctica sean obligados para todos aquellos que participan en un EC, especialmente antes de su inicio (7,8).

En una encuesta llevada a cabo en el año 1997 por la Escuela del Medicamento, ESAME, a Laboratorios Farmacéuticos nacionales y multinacionales, se identificaron como principales problemas implicados en el éxito del desarrollo de los EC que afectan a la labor del monitor, aspectos tales como la obtención de las aprobaciones del CEIC y, en su relación con los investigadores, el cumplimiento de los PNT en la recogida de datos, entre otros aspectos de carácter administrativo. Sin embargo, no se contempló la necesidad de desarrollar unos PNT para todos los aspectos relacionados con el circuito de las muestras de EC desde los SFH, consensuados tanto con el investigador como con el SFH y, que se adapten a las características organizativas del centro, como un aspecto previo a la presentación del protocolo del EC al CEIC de cada hospital (9).

En acuerdo con los planteamientos anteriormente realizados, se ha detectado una serie de dificultades para el farmacéutico de hospital durante el desarrollo del EC, que no se encuentran resueltas en los contenidos de los actuales protocolos. Por ello, el objetivo del presente trabajo ha sido realizar un análisis de la información descrita en los protocolos de EC respecto a los procesos implicados en el circui-

I. FASE PREVIA AUTORIZACIÓN ENSAYO CLÍNICO



II. FASE EJECUCIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO

II.1. Inicio del ensayo clínico

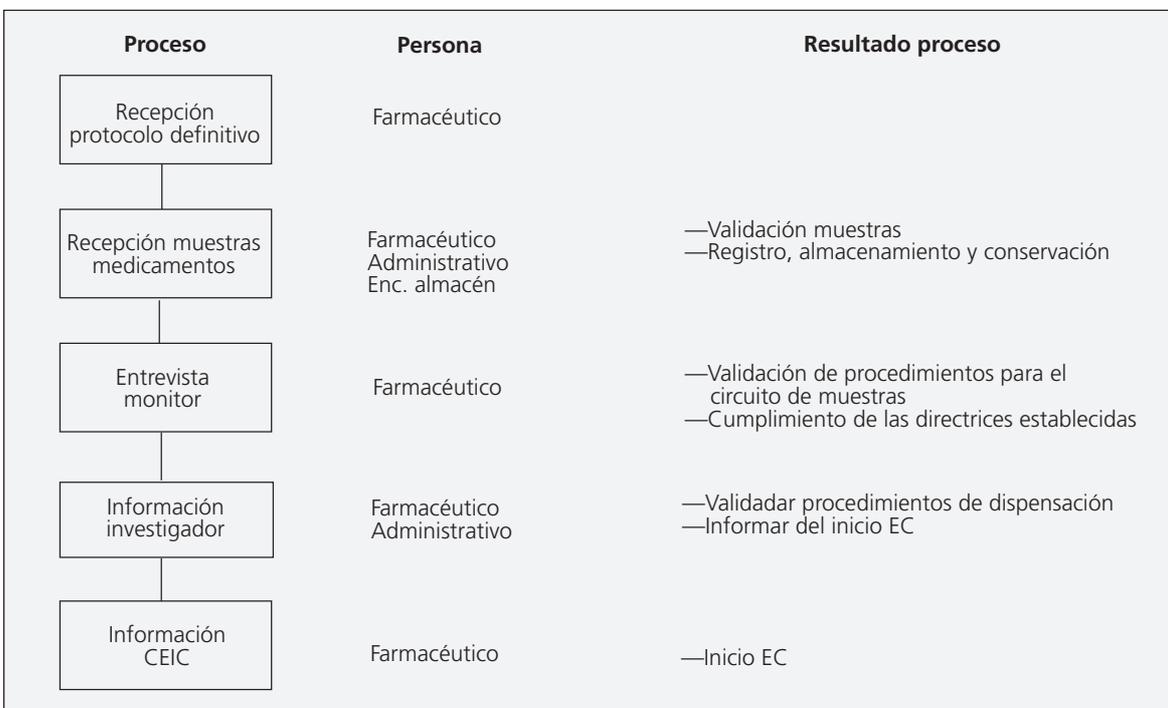
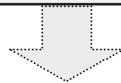
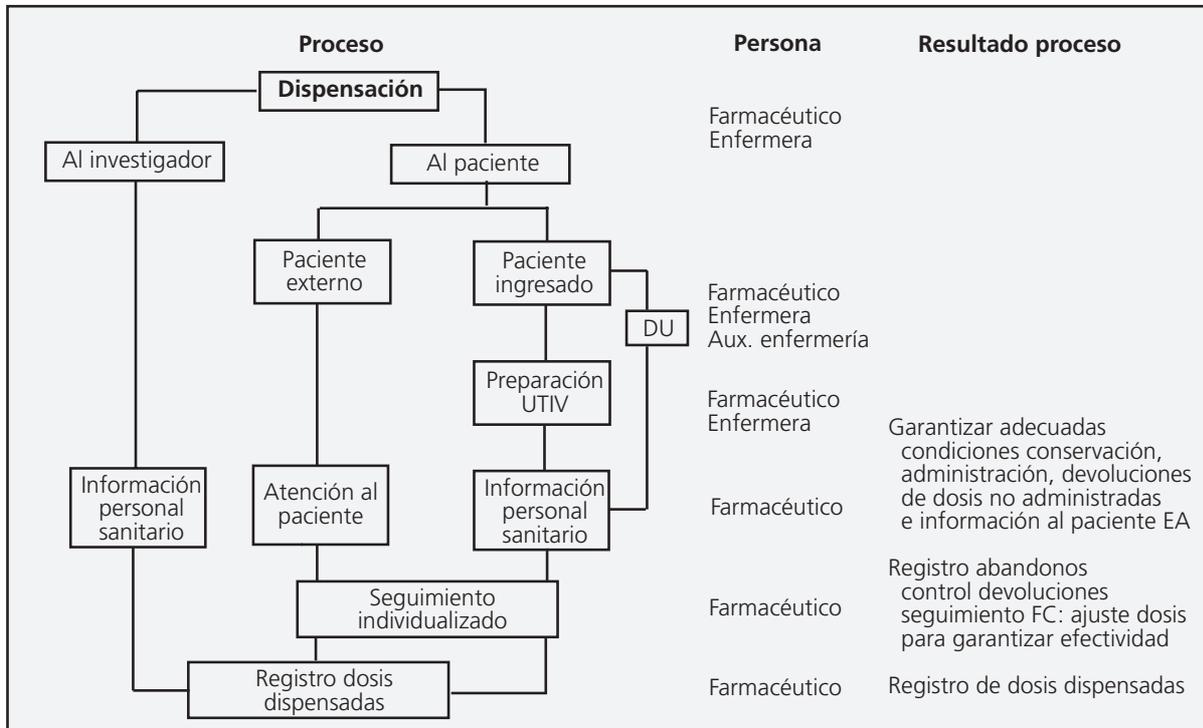


Fig. 1.- Participación del Servicio de Farmacia en el desarrollo de los ensayos clínicos en el hospital (continúa).

II. FASE EJECUCIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO (cont.)

II.2. Fase asistencial del ensayo clínico



II.3. Seguimiento del ensayo clínico

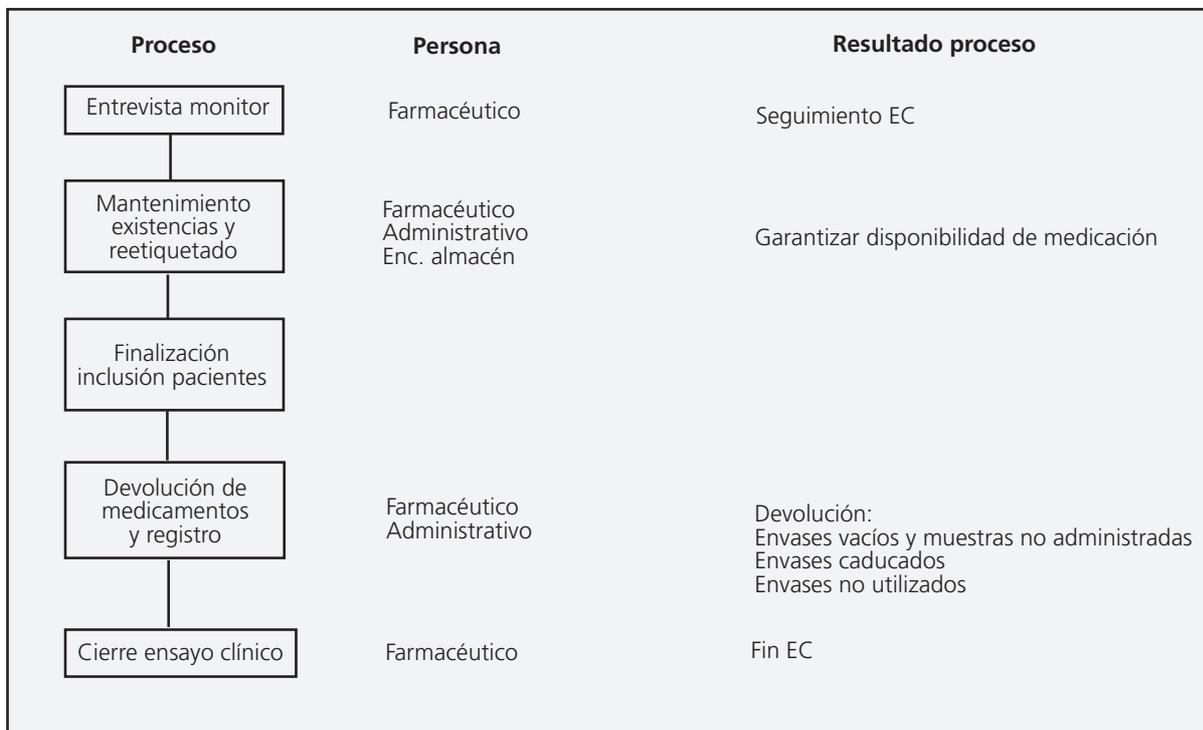


Fig. 1 (Continuación).- Participación del Servicio de Farmacia en el desarrollo de los ensayos clínicos en el hospital.

to de muestras de medicamentos en fase de investigación. El contenido así obtenido es el punto de partida para elaborar los Procedimientos Normalizados de Trabajo que garanticen la completa coordinación y gestión del EC entre todos los implicados en su ejecución y, finalmente presentarlos al CEIC de nuestro hospital para su aprobación.

MATERIAL Y MÉTODOS

A partir de la información disponible en los protocolos de EC, relacionada con cada uno de los procesos claves implicados en el circuito de las muestras de medicamentos para ensayos clínicos (MMEC), se definieron y analizaron once ítems relacionados con los procesos de identificación,

almacenamiento, recepción, preparación, dispensación, administración, mantenimiento y devolución de las muestras de estudio en el EC, así como los relacionados con su inicio y finalización o cierre (Tabla I).

Durante el periodo de tiempo comprendido entre enero y agosto de 2002 se analizaron un total de 39 protocolos de EC remitidos al Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia para su evaluación por el CEIC del hospital. Se valoró positivamente cada uno de los ítems cuando en el protocolo se encontraba detallado el tipo de información necesaria. Del mismo modo, en los casos en que la información relativa al ítem no se encontraba en su apartado correspondiente dentro del protocolo, sino en un anexo añadido al final del documento, sin previa referencia, se valoró positivamente aunque tuviese que ser localizado a través de todo el docu-

Tabla I. Ítems definidos para el análisis de la información contenida en los protocolos de los EC con relación al circuito de MMEC

<i>Ítem</i>	<i>Descripción</i>	<i>Proceso</i>
1. Datos de la persona de contacto o monitor del EC	Nombre, dirección, teléfono y/o correo electrónico de la persona de contacto o monitor del EC	Inicio del EC Recepción de MMEE Devolución de MMEE Cierre del EC
2. Descripción de las MMEC	Descripción detallada de las MMEC, del embalaje y etiquetado de acuerdo a la legislación vigente	Identificación de ME
3. Recepción y acuse de recibo de las MMEC	Procedimientos detallados y adaptados para la recepción y acuse de recibo de las MMEC	Inicio del EC Recepción de ME
4. Conservación y almacenamiento de las MMEC	Directrices y procedimientos para la conservación y almacenamiento de las MMEC	Almacenamiento ME
5. Adecuación de las MMEC	Procedimientos para el manejo de las MMEC: directrices para su reconstitución, dilución, y condiciones de envasado y manejo	Preparación de ME
6. Dispensación de las MMEC	Procedimientos detallados para la dispensación de las MMEC a los pacientes o al investigador: condiciones de solicitud, periodicidad, unidades y registro global e individual acumulativo	Dispensación de ME
7. Información al paciente o personal de enfermería	Inclusión de Información al paciente o personal de enfermería sobre la administración y manejo de las MMEC e inclusión de información escrita mediante hojas de información y/o trípticos	Administración y manejo de ME
8. Devolución de las MMEC	Procedimientos para la devolución de las MMEC: envases vacíos y muestras no administradas, muestras caducadas y no utilizadas y registro	Devolución de MMEE Cierre del EC
9. Mantenimiento y reposición de las MMEC	Procedimientos para el mantenimiento y reposición de las MMEC: reposición automática o solicitud directa al monitor, de forma individualizada o global, periodicidad, unidades y registro	Mantenimiento de ME
10. Finalización/cierre del EC	Procedimientos para la finalización o cierre del EC: control, balance, registro y notificación de inventario, devolución de sobres aleatorización y conservación de la documentación	Cierre del EC
11. Referencia al Servicio de Farmacia	Referencia al Servicio de Farmacia en cualquier apartado del protocolo de EC	Inicio del EC Recepción de MMEE Almacenamiento MMEE Dispensación de MMEE Preparación de MMEE Administración y manejo de MMEE Mantenimiento de MMEE Devolución de MMEE Cierre del EC

mento. Sin embargo, cuando la información para cada ítem no figuraba, o figuraba pero de forma incompleta, se consideró que no se cumplía el requisito. Asimismo, en los casos en que se remitía a un anexo para explicar algún ítem determinado, pero en el protocolo presentado al SFH no se incluía dicho anexo, se consideró como ausencia de información y, por tanto, se valoró negativamente.

RESULTADOS

La diversidad de servicios clínicos del hospital implicados en la investigación clínica muestra el interés e inquietud de los investigadores en el desarrollo de esta actividad. Los veinte servicios clínicos correspondientes a los protocolos evaluados se muestran en la tabla II. Sólo en un caso el servicio clínico donde se proyectaba realizar el EC no figuraba en el protocolo remitido.

Tabla II. Distribución de ensayos clínicos (EC) por servicios clínicos

Servicios clínicos	Nº EC	%
Endocrinología	5	12,8
Reumatología	4	10,3
Cardiología	3	7,7
Nefrología	3	7,7
Neumología	3	7,7
Oncología	3	7,7
Unidad de Enfermedades Infecciosas	3	7,7
Dermatología	2	5,1
Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)	2	5,1
Otros*	11	28,2
Total	20	39
		100

*Otros: Alergología, Digestivo, desconocido, Ginecología, Hematología, Medicina Interna, Pediatría, Traumatología, Urgencias, Urología, Cirugía/Digestivo/UCI.

En la tabla III se muestran los 23 promotores de los EC presentados en este periodo. Se han omitido sus nombres con la finalidad de mantener la confidencialidad y por no ser el objetivo principal de nuestro estudio.

Tabla III. Distribución de ensayos clínicos (EC) por promotores

Nº promotores	Nº EC	%
1	5	12,8
3	4	30,9
3	2	15,3
16	1	41,0
Total	23	39
		100

Los resultados del análisis de la información incluida en los protocolos de EC en relación con los 11 ítems evaluados se detallan en la tabla IV. El manejo de las MMEC sólo se ha evaluado en los casos que era procedente por tratarse de muestras destinadas a administrarse por vía parenteral y que necesitaban algún tipo de manipulación por parte del SFH.

Tabla IV. Resultados del análisis de la información presente en los protocolos de EC relacionada con cada uno de los procesos claves del circuito de MMEC (periodo: enero-agosto 2002, 39 EC)

Ítem	SÍ		NO	
	Nº	%	Nº	%
1. Persona de contacto o monitor del EC	18	46,2	21	53,8
2. Descripción de las MMEC	24	61,5	15	38,5
3. Recepción y acuse de recibo de las MMEC	6	15,4	33	84,6
4. Conservación y almacenamiento de las MMEC	25	64,1	14	35,9
5. Adecuación de las MMEC*	10	25,6	4	10,3
6. Dispensación de las MMEC	2	5,1	37	94,9
7. Información al paciente o personal de enfermería	16	41,0	23	59,0
8. Devolución de las MMEC	11	28,2	28	71,8
9. Mantenimiento y reposición de las MMEC	0	0,0	39	100
10. Finalización/cierre del EC	4	10,3	35	89,7
11. Referencia al Servicio de Farmacia	12	30,8	27	69,2

*No procede en 25 casos (64,1%) por tratarse de muestras que no requieren manipulación.

DISCUSIÓN

Los EC son el único instrumento de investigación para el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas que contribuyan a mejorar las posibilidades de prevención, curación y alivio de los pacientes. El primer objetivo en el desarrollo de un EC es garantizar la calidad técnica, científica y ética del mismo. Para ello los EC se llevan a cabo conforme a los principios de buena práctica clínica que requieren la existencia de unos PNT que se apliquen de forma sistemática en la organización, realización, recogida de datos, documentación y verificación de los EC (10). Asimismo, la investigación clínica en el hospital exige la constitución de un equipo multidisciplinar de profesionales, entre ellos el farmacéutico de hospital, para conseguir un desarrollo eficaz de los EC. Estos profesionales necesitan conocer, revisar o establecer normas, procedimientos y estructuras organizativas que equilibren los recursos disponibles y las necesidades creadas, y hagan posible integrar este tipo de investigaciones en los sistemas de utilización racional de medicamentos del hospital. Por otro lado, las actividades del farmacéutico de hospital han evolucionado desde actividades centradas en el medicamento hacia una situación más activa, próxima al resto de profesionales sanitarios y, orientada hacia el paciente. Pero, ¿podemos hacer esto con la documentación que habitualmente llega al SFH?, ¿contamos con suficiente información para avanzar por este camino?, ¿proporcionan los protocolos de EC información balanceada para todos y cada uno de los profesionales que deben participar en el mismo?

Los resultados obtenidos en el presente estudio preliminar evidencian la actual situación y ponen de manifiesto los requisitos necesarios e indispensables para que un SFH

colabore al correcto desarrollo del EC. En general, los resultados reflejan que, a pesar de la amplia información contenida en el protocolo de EC sobre aspectos dirigidos fundamentalmente al personal investigador y al paciente, hay una notable falta de información en relación con cada uno de los procesos implicados en el circuito de las MMEC. El desarrollo de estos aspectos consideramos que es uno de los puntos clave para garantizar el éxito del EC.

Analizando cada ítem por separado, en primer lugar se observa que únicamente el 46% de los protocolos incluyó datos del monitor o persona de contacto. Este hecho, resta agilidad y rapidez para la puesta en marcha del EC; además, imposibilita la solicitud de reposición de MMEC, devoluciones de MMEC sobrantes o caducadas, solicitar aclaraciones sobre la forma de proceder en el cierre del EC o ante cualquier evento que provoque dudas o cualquier otro tipo de consultas que puedan surgir al farmacéutico de hospital durante el desarrollo del EC.

La mayoría de protocolos describieron de forma detallada las características y el embalaje de las MMEC que *a posteriori* se recibieron en el SFH. Asimismo, en el 64% de los casos se describieron adecuadamente las condiciones de conservación y almacenamiento de las MMEC. No obstante, en un porcentaje próximo al 39% la descripción del etiquetado exterior no se ajustó a lo establecido en la legislación del Estado (RD 561/1993). Este hecho no significó que las muestras recibidas posteriormente una vez aprobado el protocolo del EC, no estuvieran correctamente etiquetadas e identificadas; sin embargo, la inclusión de esta información se considera indispensable dentro del protocolo del EC puesto que a partir de ella se evaluará inicialmente la idoneidad y la calidad del envasado y etiquetado de las muestras.

En cuanto a la recepción y acuse de recibo de las MMEC, en tan sólo el 15% de los casos se encontraron instrucciones explícitas para su realización. Este inconveniente cobra importancia si se tiene en cuenta que en cada EC el procedimiento para la recepción de muestras y su confirmación se desarrolla de forma diferente. Incluso en algunos casos para este proceso se requiere efectuar llamadas o envíos de fax a números internacionales, cuando en el SFH no se dispone de acceso a los mismos. Este hecho supone cuanto menos una falta de adecuación a las características del centro hospitalario donde se va a realizar el EC, además de una limitación y, en muchos casos un retraso en el desarrollo del EC.

Respecto a las condiciones de manejo de las MMEC para administración parenteral que requieren manipulación y/o preparación en el SFH, la información referente a la reconstitución, dilución, periodos de estabilidad, formas de administración e instrucciones de conservación de los viales vacíos, se reseñó en un 25,6% de los casos de un total del 35,9% de EC que incluían medicación parenteral. Por otro lado, los procedimientos para la dispensación de las muestras únicamente se desarrollaron adecuadamente en un 5,1% de los protocolos analizados. La ausencia de criterios explícitos en este apartado, que engloba aspectos tales como las condiciones de solicitud, número de envases a dispensar y periodicidad, identificación de cada envase mediante iniciales del

paciente o etiquetas y registro de la dispensación, puede generar errores, además de controversias con el personal investigador o paciente, en el momento de la dispensación.

La información al paciente, familiar o personal de enfermería sobre la administración y manejo de las MMEC se contempla en el 41% de los protocolos. La mayoría de medicamentos incluidos en estudios se administran por vía oral; en ellos es conveniente explicar, además de la posología, los horarios preferentes, así como las interacciones significativas con otros medicamentos o alimentos que deban evitarse, o cualquier otra característica específica para este proceso. Asimismo, en los casos de administración parenteral en el hospital, es adecuado incluir un apartado destinado a la información para el personal de enfermería, para evitar posibles errores en el momento de la administración y garantizar que se cumplen con rigor las condiciones del EC. No obstante, en todos los casos la difusión de la información incluida, que debe realizar el investigador o farmacéutico de hospital, al personal de enfermería o a los pacientes, es siempre verbal. En ningún caso se encontraron hojas de información específicas o se habían desarrollado trípticos para difundir la información de forma escrita además de verbal. Desde nuestro punto de vista, resulta extraño que no se empleen mayores esfuerzos por parte de los laboratorios promotores en garantizar el cumplimiento de la medicación en los pacientes, por cuanto este es uno de los puntos clave para el adecuado desarrollo del EC, para asegurar la robustez de los resultados obtenidos y garantizar la calidad del análisis estadístico posterior.

En el apartado destinado a la devolución al promotor de envases vacíos y muestras no administradas, muestras caducadas y no utilizadas y, en el destinado al mantenimiento y reposición de MMEC, no se especificó el procedimiento en el 71,8 y 100%, respectivamente. Ambos aspectos del desarrollo del EC es importante que queden clarificados desde el principio. Por ejemplo, pueden surgir problemas de disponibilidad de muestras en un momento determinado si no se ha designado previamente a la persona encargada de solicitar envíos de muestras por parte del promotor o laboratorio cuando se incluyen nuevos pacientes en el ensayo. Asimismo, las fechas de cierre y finalización del EC, o la inclusión de esta aclaración en el caso de que no estén predefinidas, así como los procedimientos que deben desarrollarse en el SFH durante este proceso, no se reflejan en el 89,7% de los protocolos analizados. Finalmente, sólo en el 30,8% de los casos se hace referencia de forma explícita al SFH, cuando el Real Decreto 561/1993 indica que la distribución de las muestras en fase de investigación clínica se debe realizar a través del SFH donde se realice la investigación siendo estos responsables de la custodia, almacenamiento, conservación, dispensación, así como de mantener un archivo con toda la documentación del EC. Estos inconvenientes, una vez más, suponen una limitación importante para el SFH en su función de garantizar el correcto desarrollo del EC a través del adecuado circuito de las muestras en fase de investigación.

En conclusión, estos resultados apoyan y justifican la necesidad de aplicar mejoras en los protocolos de EC para asegurar la adecuada coordinación entre los distintos servicios y entidades implicadas, así como la correcta utilización de las muestras de productos y medicamentos incluidos en los protocolos, con el fin de que su desarrollo se efectúe de forma segura, efectiva y eficiente. El SFH, como responsable de la recepción, custodia, almacenamiento, preparación y dispensación de las muestras en fase de investigación, es un elemento fundamental en la realización de los EC y, en buena par-

te, de su adecuada coordinación y funcionamiento depende que el estudio se ejecute correctamente (11). En consecuencia, desde este trabajo se propone la inclusión en los protocolos de EC de un apartado que contemple los “*Procedimientos Normalizados del Servicio de Farmacia en relación con el desarrollo de ensayos clínicos*”. Con este fin se adjunta un documento base en los Anexos I, II y III con el objetivo que previa autorización por el CEIC los miembros de este comité aseguren su inclusión en la documentación del EC y su adecuación a las características del centro.

Anexo I:

Procedimientos normalizados del Servicio de Farmacia para el desarrollo de los ensayos clínicos

FASE II: FASE DE EJECUCIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO**II.1. INICIO DEL ENSAYO CLÍNICO****1.- Recepción de las muestras del ensayo clínico**

El *promotor* consensuará con el *Servicio de Farmacia* y proporcionará por escrito las instrucciones relativas para el acuse de recibo tras la recepción de las muestras: una copia del albarán o nota de entrega para ser enviado al *promotor* y otra destinada a la contabilidad y registro del Servicio de Farmacia, así como las instrucciones de envío (correo, fax y direcciones). En el caso en que sea necesario enviar por duplicado el acuse de recibo a dos entidades diferentes, se detallará claramente este requisito, así como las instrucciones relativas a tal efecto.

Los procesos adicionales a realizar por el *Servicio de Farmacia* (activación de lotes, medida y registro de temperaturas, etc.), serán previamente consensuados entre el mismo y el *promotor*.

Los impresos escritos en un idioma diferente al español deberán venir acompañados de una copia traducida.

2.- Medicamentos del ensayo clínico no suministrados como muestras

En el caso que en el ensayo clínico se utilicen medicamentos no suministrados como muestras por el *promotor*, este y/o el *investigador* acordarán con el *Servicio de Farmacia* la adquisición y la manera adecuada de proceder para su correcta disponibilidad. Las etiquetas de identificación de “muestras para ensayo clínico”, así como otro tipo de envases o acondicionamiento necesarios (enmascaramiento, codificación, etc.), serán proporcionados por el *promotor*. La forma de proceder para la identificación de estos medicamentos con las etiquetas será acordada entre el *investigador* y el *Servicio de Farmacia*.

3.- Conservación / almacenamiento de las muestras

El *promotor* detallará la información necesaria relativa a las condiciones de conservación y/o almacenamiento de las muestras, así como la validación de las mismas.

En el caso de condiciones especiales de conservación, así como procesos o tareas destinados a garantizar dichas condiciones de las muestras, el *promotor* confirmará con el *Servicio de Farmacia* la disponibilidad en el hospital de los medios y recursos humanos necesarios para tal fin. En caso contrario, se consensuarán entre el *promotor* y el *Servicio de Farmacia* las soluciones posibles.

La existencia de periodos relativamente cortos de caducidad, vendrá indicado de manera específica. En el caso de conservación en frigorífico, deberá indicarse cuánto tiempo puede asumirse que la muestra permanezca a temperatura ambiente sin que sufra ninguna alteración.

Si las muestras requieren reconstitución o dilución previa a su administración, el *promotor* reflejará en el protocolo el tiempo de estabilidad y las condiciones de conservación de las muestras reconstituidas o diluidas.

II.2. FASE ASISTENCIAL DEL ENSAYO CLÍNICO**1.- Dispensación de las muestras del ensayo clínico**

La prescripción genera una disponibilidad individualizada del medicamento, adecuada a las características del mismo. Por otra parte, las muestras del ensayo clínico pueden ser dispensadas directamente, sin manipulación alguna, o deben ser adecuadas para tal efecto: dilución, etiquetado, etc.

La modalidad de prescripción / dispensación que se detalla a continuación se acordará entre el *investigador* y el *Servicio de Farmacia* previamente al inicio del ensayo, y será especificada en el protocolo del ensayo clínico.

A. Directamente al investigador

La dispensación se realizará directamente al *investigador* en aquellos casos en los que se considere adecuado para el paciente, siempre que el volumen o las condiciones de conservación de las muestras lo permitan y no necesiten manipulación específica. En estas situaciones el *Servicio de Farmacia* no recibe prescripción individualizada por paciente.

El *investigador* cumplimentará el impreso específico de “*Dispensación de muestras de ensayo clínico directamente al investigador*” (Anexo II) destinado a esta modalidad de dispensación. El Servicio de Farmacia guardará registro y archivo de todas las dispensaciones efectuadas.

Anexo I:

Procedimientos normalizados del Servicio de Farmacia para el desarrollo de los ensayos clínicos (Continuación)

B. Individualizada por paciente**B.1. Paciente ingresado**

La prescripción se realizará por el *investigador* en los impresos normalizados de prescripción médica de dosis unitarias del hospital, indicando número o nombre de ensayo clínico en cada prescripción que se efectúe, es decir, en cada impreso que se reciba en el *Servicio de Farmacia*.

El *investigador* cumplimentará el impreso específico de "*Prescripción / dispensación de muestras para ensayos clínicos*" (Anexo III) destinado a esta modalidad de dispensación. El *Servicio de Farmacia* guardará registro y archivo de estos impresos correspondientes a todas las dispensaciones efectuadas.

La dispensación se realizará a través del sistema integral de dispensación individualizada de medicamentos (SIDIM).

En el caso que se considere oportuno que las muestras no sigan el procedimiento normalizado del hospital (SIDIM), se llegará a un consenso entre el *investigador* y el *Servicio de Farmacia* sobre la manera idónea de llevarse a cabo.

Las condiciones o métodos de preparación y dispensación de muestras que necesiten reconstitución, dilución o enmascaramiento, serán consensuadas entre el *investigador* y el *Servicio de Farmacia* previamente a la aprobación del ensayo.

B.2. Paciente externo

La prescripción se realizará por el *investigador* que cumplimentará el impreso específico de "*prescripción / dispensación de muestras para ensayos clínicos*" (Anexo III) destinado a esta modalidad de dispensación. El *Servicio de Farmacia* guardará registro y archivo de estos impresos correspondientes a todas las dispensaciones efectuadas.

En los casos en que sea necesario cumplimentar datos en la etiqueta de las muestras, separar o archivar el duplicado de las mismas, o cualquier otro proceso de similares características, el *promotor* acordará y especificará estos requisitos.

2.- Información al personal de enfermería, paciente y familiar

El *promotor* deberá especificar en el protocolo la información necesaria relativa a: conservación, administración, efectos adversos, posibles interacciones, devolución de las dosis no administradas y envases vacíos. Es recomendable que el *promotor* adjunte trípticos y hojas informativas relativa a estos aspectos.

El *Servicio de Farmacia* proporcionará de forma verbal y/o escrita esta información al personal de enfermería del hospital, al paciente y/o familiares.

3.- Seguimiento farmacocinético

Los ensayos que requieran un seguimiento farmacocinético de los pacientes incluidos en los mismos, por la unidad funcional de farmacocinética clínica del *Servicio de Farmacia*, previamente a su aprobación por el CEIC se acordará entre el *promotor*, *investigador* y *Servicio de Farmacia* este requisito así como las condiciones del seguimiento.

II.3. SEGUIMIENTO Y FINALIZACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO**1.- Relación con el promotor / monitor responsable del ensayo**

Toda la información solicitada por el *promotor / monitor* (registros y contaje de muestras, pacientes, dispensaciones, etc.), será suministrada por el *Servicio de Farmacia*, siendo concertada previamente la visita en los casos necesarios.

El *promotor* dará a conocer al *Servicio de Farmacia* las fechas de finalización del periodo de inclusión de pacientes así como la de finalización del ensayo clínico.

2.- Mantenimiento y reposición del stock de muestras

El *promotor* acordará con el *Servicio de Farmacia* las condiciones de reposición y mantenimiento del *stock* de muestras que detallará en el protocolo del EC (el *Servicio de Farmacia* solicitará nuevos envíos de muestras, o bien será el *monitor* o el *investigador* el encargado de solicitar las reposiciones).

3.- Devolución de envases / muestras

El *promotor* indicará el procedimiento a seguir con los envases vacíos y muestras sobrantes: eliminación por parte del paciente o devolución al *investigador* o farmacéutico.

En el caso de ser necesario un reetiquetado adicional al caducar las muestras, las etiquetas correspondientes y otro tipo de envases o acondicionamiento necesarios, serán proporcionados a través del *promotor*. Se acordará y se especificará en el protocolo el modo de efectuar el reetiquetado y acondicionamiento.

El procedimiento a seguir con las muestras caducadas durante el desarrollo del ensayo, así como las sobrantes al finalizar el mismo y los envases vacíos si procede, se acordará entre el *promotor* y el *Servicio de Farmacia* y se indicará en el protocolo del ensayo clínico.

Anexo III:

Impreso normalizado para la solicitud y dispensación al paciente de muestras de ensayos clínicos



Hospital Universitario Dr. Peset
Servicio de Farmacia

		(Apellidos)
Servicio:	Sección:	(Nombre)
Con. externa:		
Dr.:	Nº HC:	
Ubicación:	Fecha:	F. nacimiento:

HOJA DE PRESCRIPCIÓN/DISPENSACIÓN DE MUESTRAS PARA ENSAYOS CLÍNICOS

A cumplimentar por el investigador:

Código de protocolo: _____ Código Serv. Farmacia: _____
 Fármaco/s a estudio: _____
 Nº aleatorización: _____ Nº paciente: _____
 Grupo de tratamiento (ensayos abiertos): _____
 Visita (número / mes / semana / día) ⁽¹⁾: _____ Nivel / estrato / bloque ⁽¹⁾: _____
 INVESTIGADOR: _____ Nº colegiado: _____ Firma: _____
 OBSERVACIONES: _____

(1) indicar sólo cuando proceda

A cumplimentar por el farmacéutico:

Fecha: _____ Hora: _____
 Nº aleatorización: _____ Iniciales del paciente: _____
 Grupo de tratamiento (ensayos abiertos): _____

Muestra dispensada	Cantidad	Nº control	Lote	Caduc.
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

Farmacéutico: _____ Firma: _____
 OBSERVACIONES: _____

Bibliografía

1. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. Ministerio de Sanidad y Consumo. Boletín Oficial del Estado (BOE) nº 306, de 22 de diciembre de 1990, título III.
2. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Ministerio de Sanidad y Consumo. Boletín Oficial del Estado (BOE), 13 de mayo de 1993; 14346-4.
3. Circular número 15/2001 de la Agencia Española del Medicamento para la aplicación del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, sobre realización de ensayos clínicos sobre medicamentos.
4. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril, sobre la aplicación de las buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Diario Oficial de las Comunidades Europeas L 121 de 1.5.2001, 34-44.
5. Suñé JM, Bel E. La regulación de los ensayos clínicos de medicamentos en la Unión Europea y su repercusión en España. *Ciencia y Tecnología Farmacéutica* 2001; 11: 169-176.
6. Revuelta Pérez J. Comités Éticos de Investigación Clínica y buenas prácticas clínicas en Europa [Tesis Doctoral]. Universidad de Valencia, 2002.
7. CPMP Working Party on Efficacy of medical products. Good clinical practice for trials on medical products in the European Community. III/3976/88-EN final, July 90.
8. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit. Guideline for good clinical practice: note for guidance on good clinical practice. ICH Harmonised tripartite guideline. CPMP/ICH/135/95, January 97.
9. Alfaro V, Prats MT, Nadal J, Alami M. Encuesta sobre el papel del monitor y del "Clinical Research Assistant" (CRA) en el éxito del ensayo clínico realizado en España. *Farmacoterapia* 1999; 1: 23-30.
10. Idoipe A. La calidad en la investigación. *Ensayos Clínicos. Rev Calidad Asistencial* 1998; 13: 74-82.
11. Arias MJ, Malo MC, Márquez M. Ensayos clínicos: evolución de las funciones del farmacéutico de hospital en los últimos años. *El farmacéutico hospitales* 1999; 100: 35-40.

