



Guía de Excelencia

para la realización de
ensayos clínicos en la
Farmacia Hospitalaria

Abril 2022

Introducción

Esta Guía tiene su origen en el **Decálogo sobre Criterios de Excelencia para la realización de Ensayos Clínicos**, publicada en mayo de 2020. El Decálogo es el resultado del taller de trabajo celebrado en Madrid en julio de 2019 y que reunió a un total de 120 expertos -representantes de promotores, investigadores clínicos y gestores de ensayos-, en el que se debatió en profundidad sobre los requisitos, cada vez más exigentes, que implica la investigación clínica de vanguardia y los desafíos para mantener y mejorar la competitividad de España para acoger la realización de ensayos.

Dicho Decálogo recoge la opinión de los diferentes participantes en el taller y contiene una serie de recomendaciones para potenciar el papel que puede jugar España como país de referencia mundial para la realización de ensayos clínicos de nuevos medicamentos. Una de las recomendaciones, la número 8, se refiere a la importancia del compromiso y participación de los Servicios de Farmacia (SF):

- 1 El equipo investigador debe ser consciente de que necesita la participación y colaboración de los SF de su centro. Esta necesidad debe ser también reconocida por los gerentes y por la industria farmacéutica. Además, deben disponer de los recursos humanos y materiales mínimos, adaptados al número de ensayos y tipología que gestionan, que garanticen el desempeño correcto de las funciones asignadas.
- 2 Se necesita una mayor sensibilidad por parte de las gerencias para entender que la gestión de los medicamentos de ensayos clínicos presenta una serie de características que la diferencian de la gestión de medicamentos en el entorno asistencial.
- 3 Se precisa una mayor complicidad entre promotores y SF. Además de la custodia y mantenimiento de la trazabilidad de los medicamentos, los farmacéuticos desempeñan actividades clínicas que aportan un gran valor añadido.

Con la finalidad de desarrollar esta recomendación se puso en marcha un grupo de trabajo mixto integrado por representantes de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), en coordinación con la Vocalía de Hospitales del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, y por compañías asociadas a Farmaindustria. Este grupo mixto ha elaborado esta Guía, que pretende aunar criterios, introducir mejoras en la comunicación, armonizar y digitalizar procesos, entre otras cuestiones, en tres fases relevantes del desarrollo de un ensayo clínico: preestudio, inicio y ejecución y cierre. En estas tres etapas se centra el documento, que se irá actualizando conforme los autores lo consideren necesario.

Preestudio

La visita preestudio puede ser presencial o remota.

COMUNICACIÓN

En esta fase, el objetivo del promotor es conocer aspectos generales del funcionamiento básico del SF y tratar aquellos aspectos relevantes referentes a la gestión de la medicación que puedan facilitar el inicio y desarrollo del ensayo.

Para el SF es imprescindible conocer la **naturaleza de su participación en el ensayo y tener toda la información disponible sobre el medicamento en investigación**, especialmente si se trata de una terapia novedosa o requiere una preparación compleja.

El promotor proporcionará al SF la información básica sobre el protocolo, el número previsto de pacientes y la fecha prevista de inicio.

En esta fase también se facilitarán los contactos, tanto del personal del SF como del promotor. Es recomendable la designación de un contacto del promotor para los SF, que tenga o pueda proporcionar información detallada sobre los aspectos relacionados con el medicamento y el protocolo clínico.

DOCUMENTOS Y PROCESOS

Es recomendable que los **SF dispongan de un documento de bienvenida** que contenga datos de contacto y el resumen de sus procedimientos normalizados de trabajo.

Sería conveniente que los promotores, las *Contract Research Organizations* (CRO) y los SF dispusieran de **un espacio virtual compartido con la documentación habitual** solicitada al SF (CV, GCP, Manual de Bienvenida, etc.), de manera que en este primer contacto sólo se preguntaría por su vigencia.

Es altamente recomendable que el SF disponga de procedimientos internos en los cuales se describa el funcionamiento del área de ensayos clínicos de la farmacia, incluyendo roles y responsabilidades y los accesos a plataformas, especialmente interesante de cara a fases I con nuevas moléculas.

El promotor proporcionará al SF, como mínimo, un resumen del protocolo y, si fuera posible, el protocolo completo, la información disponible sobre el manejo del medicamento en investigación (manual de farmacia o borrador, si existe) y las condiciones de seguridad del medicamento (*Safety Data Sheet/Investigator Brochure/Ficha técnica*).

Se considera una buena práctica que los monitores envíen **un correo electrónico o carta de seguimiento a los SF tras la visita preestudio**, donde se recojan los acuerdos establecidos entre el SF y el promotor y todas aquellas acciones necesarias para la puesta en marcha del ensayo.

MEDICACIÓN EN INVESTIGACIÓN

En esta fase, el SF ha de ser informado de cuáles son los medicamentos en investigación (MI), medicamentos auxiliares y material sanitario que va a ser proporcionado por el promotor y las vías de suministro previstas para los mismos. También se informará de las condiciones de recepción, conservación y preparación del medicamento en investigación.

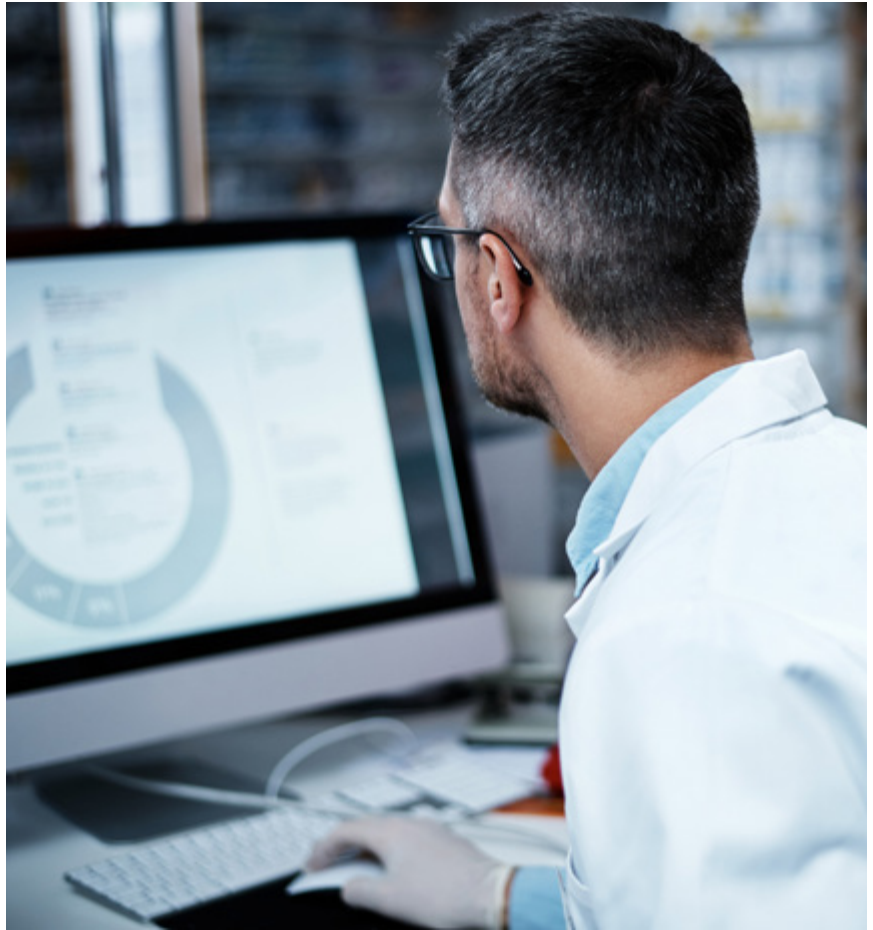
Queremos hacer un inciso en lo que indica la legislación a este respecto: *“El promotor debe suministrar de forma gratuita los MI, garantizar que se han cumplido las normas de correcta fabricación y que las muestras están adecuadamente envasadas y etiquetadas” (art.39. RD 1090/2015).*

En las situaciones en las que el promotor no pueda aportar los MI se valorarán otras vías de suministro:

- Reembolso (de acuerdo con el documento de posicionamiento de la SEFH).
- Compra anticipada a requerimiento del promotor. El SF realiza la solicitud de compra a la compañía farmacéutica y el hospital lo facturará al promotor del ensayo.
- Compra a través de distribuidores certificados.
- Reposición de producto.

Se debería especificar también si es necesario el etiquetado y control de *stock* por parte del SF para garantizar la trazabilidad, y se valorará como actividad extraordinaria del SF. Asimismo, se recomienda que los SF informen al promotor de los sistemas de prescripción que se deben utilizar para que el promotor pueda determinar si contiene lo previsto para realizar el ensayo clínico.

En la fase de preestudio, el Servicio de Farmacia ha de ser informado de cuáles son los medicamentos en investigación, medicamentos auxiliares y material sanitario proporcionado por el promotor



PLATAFORMAS, SISTEMAS Y DIGITALIZACIÓN

Antes de incorporar al personal del SF en las plataformas de gestión de ensayos, el promotor comunicará el **tipo de plataforma**, nombre del proveedor, función y naturaleza de la interacción del SF con la plataforma. Si la interacción es obligatoria se comunicará lo más precozmente posible al SF para buscar consensos y tratar de evitar/resolver posibles duplicidades.

Se evitará incorporar a personal del SF en formaciones que no estén relacionadas con las funciones de Farmacia. Asimismo, se podrá utilizar una cuenta genérica para comunicaciones relevantes del ensayo y que impliquen al SF. No obstante, para el registro de usuarios a las plataformas o portales (IVR/IWRS, plataforma de *trainings*, etc.) **se precisa una cuenta nominativa o sistema que permita garantizar la trazabilidad** de las acciones relacionadas con el ensayo clínico.

Estas acciones se incluyen en el apartado de preinicio, ya que, para cuando se realice la visita inicial, todas las formaciones deben estar realizadas.

El SF informará al promotor sobre la disponibilidad de plataformas para el acceso remoto de los registros del estudio facilitando la revisión de datos y documentos.

Inicio

La visita de inicio deberá acordarse con el SF, de acuerdo con su disponibilidad y de forma coordinada con el investigador principal. Esta visita podrá ser presencial o remota, según las condiciones del protocolo y lo acordado con ambas partes.

COMUNICACIÓN

En la visita de inicio, se recomienda establecer de forma clara y precisa cuáles son las funciones respecto al manejo de la medicación que el investigador principal delega en el SF y cuáles serán los canales de comunicación entre el equipo investigador y el SF.

Los acuerdos alcanzados con el SF respecto al circuito de manejo del medicamento en investigación se pondrán en conocimiento del equipo investigador

En el caso de que el SF forme parte del **equipo no ciego** del centro, es altamente recomendable que el monitor no ciego asista a la visita de inicio con el SF. En caso de no ser viable, el promotor ha de garantizar la comunicación con los roles no ciegos.

Se pondrán en conocimiento del equipo investigador los **acuerdos alcanzados con el SF** respecto al circuito de manejo del medicamento en investigación y se establecerán los canales de comunicación entre el equipo investigador y el SF (preferentemente a través de un coordinador del estudio).

Se compartirá entre el promotor y el SF **las condiciones y frecuencia de las visitas** presenciales y/o remotas.

Se compartirá entre el promotor y el SF la información relacionada con los tiempos establecidos en el protocolo para las visitas del paciente y el inicio del tratamiento.

DOCUMENTOS Y PROCESOS

Durante la visita de inicio se verificará la documentación y los procesos revisados y acordados durante la visita de preestudio.

Se intercambiará la documentación regulatoria mínima y los documentos de trabajo actualizados (protocolo, manual de Farmacia y cualquier otro documento necesario para el correcto manejo del medicamento en investigación, si no se ha facilitado antes).

Es de utilidad para el SF disponer de un **cuestionario de preparación de visita de inicio (checklist)** que permita focalizar la información en los aspectos relevantes para el manejo de las muestras de investigación (presentación, dosis, preparación, etc.)

La **carta de seguimiento de la visita de inicio** que refleje las acciones/acuerdos se enviará al personal del SF, incluyendo siempre en la comunicación al investigador principal y formará parte de la documentación del archivo de Farmacia.

MEDICACIÓN EN INVESTIGACIÓN

Durante la visita de inicio de los ensayos, el promotor especificará la **presentación y las condiciones de conservación y preparación** de todos los medicamentos definidos en el protocolo (medicación en investigación y medicación auxiliar).

El envío de las muestras en investigación se realizará en tiempo y forma, de acuerdo con el número pacientes comprometidos y una vez obtenidas todas las aprobaciones requeridas.

Se recomienda que los albaranes contengan la información necesaria (nombre y dosis del medicamento, número de kit, número de lote y fecha de caducidad) para su correcta identificación, y siempre que sea factible, con un orden y disposición en el documento que permita la correcta validación o verificación.

El **etiquetado** de las muestras deberá seguir los estándares del promotor y del SF y realizarse de acuerdo con la normativa vigente.

En caso de demora entre la petición de los suministros y su disponibilidad en el SF, el monitor contactará con el SF para realizar las actuaciones que correspondan con el fin de evitar la falta de medicamentos. Cuando los suministros no sean automáticos, deberá acordarse con el SF el procedimiento y la gestión del *stock* para garantizar la disponibilidad de medicación.

Se priorizarán los procedimientos de **contabilidad y el uso de los sistemas de trazabilidad** del SF, evitando duplicidades siempre que cumplan los requisitos del promotor y las normas de buena práctica clínica.

Se revisará lo acordado en la visita de preestudio en relación con la **medicación comparadora y auxiliar** verificando que ha quedado recogido en el contrato.

Se acordarán entre el promotor y el SF los procedimientos que se deben seguir en caso de **destrucción de medicación usada o no usada** en el centro, al igual que la **gestión del embalaje isoterma**, así como las medidas que garantizan que **se mantiene el ciego en la medicación** cuando el ensayo lo requiera.



PLATAFORMAS, SISTEMAS Y DIGITALIZACIÓN

Es conveniente realizar una **formación específica** al personal del SF en las **plataformas que se van a utilizar** en el ensayo clínico (sistema de IWRS/plataformas para revisión de la información). En esta formación, se deberán establecer los requisitos básicos de uso y manejo de las plataformas compartidas, así como los accesos establecidos a las plataformas.

En el caso de que se pueda **acreditar la formación en la misma versión del sistema**, no será necesario volver a realizarla.

La **digitalización** ha de permitir al monitor llevar a cabo actividades remotas con el SF, preparando, a través de la información de los sistemas, las visitas presenciales para agilizar dichas visitas y/o reducirlas.

03

Ejecución y cierre

COMUNICACIÓN

Una vez iniciado el ensayo clínico, las **recomendaciones para una comunicación eficaz** entre promotores y los SF son:

- Notificación continua y a tiempo de la información relevante que afecte al protocolo y, en concreto, a la medicación del ensayo (preparación y conservación del medicamento en investigación, cambios de presentaciones y formas).
- Comunicación inmediata de incidencias que afecten a la medicación en investigación.
- Notificación, lo antes posible, de cualquier cambio en el equipo del estudio, tanto en el SF como en los responsables de la monitorización.
- Notificación, lo antes posible, del cierre del centro.
- Evitar el exceso de información no relevante para el SF.



03

Ejecución y cierre

DOCUMENTOS Y PROCESOS

Durante la ejecución del ensayo, deberán establecerse **procedimientos** que aseguren la correcta implementación de posibles cambios en el protocolo y en la gestión de la medicación.

También es conveniente optimizar la gestión de incidencias relacionadas con la custodia de la medicación, poniendo en marcha planes de contingencia ágiles para su resolución (desviaciones de temperatura, roturas de *stock* u otras incidencias).

Se establecerán **procedimientos/protocolos de destrucción de medicación** de ensayo clínico que permitan su trazabilidad. En el supuesto de destrucción de las muestras en el centro, se aportará el documento del SF que contenga los datos de la empresa responsable (acreditada/homologada por el hospital/SF).

MEDICACIÓN EN INVESTIGACIÓN

Deberán establecerse las **estrategias** necesarias para **maximizar la calidad y seguridad** en el circuito de utilización de la medicación en investigación, así como de la medicación auxiliar:

- El reetiquetado de las muestras para actualizar fecha de caducidad/retest deberá realizarse conforme a la normativa vigente y seguir los estándares del promotor y del SF.
- Durante el ensayo se confirmará el cumplimiento de los procesos que se acordaron en la visita de inicio.
- Los envíos de medicación a domicilio de los pacientes se podrán realizar siempre que haya previo acuerdo con el promotor y en aquellos supuestos en los que la legislación lo contemple, garantizando la protección de datos personales de los pacientes.
- Se recomienda destruir la medicación y material sobrante de preparaciones, así como cualquier medicación devuelta por el paciente que se considere biopeligrosa, en el centro, de acuerdo con procedimientos internos o conforme a lo acordado con el promotor.

En caso de **inactivación de centro, finalización prematura del ensayo o confirmación de fin de reclutamiento**, se debe organizar el cierre de centro tan pronto como sea posible, comunicándolo al SF. Además, se realizará la conciliación final de la medicación y su retirada, al igual que de la medicación caducada. Se darán de baja todos los sistemas, tanto del promotor como del SF. **Finalmente, se recomienda, siempre que sea posible, la unificación de archivos del SF - Investigator Site File (ISF), de acuerdo con la legislación vigente.**

03

Ejecución y cierre



PLATAFORMAS, SISTEMAS Y DIGITALIZACIÓN

Las plataformas utilizadas durante el ensayo deberían cubrir los siguientes **aspectos esenciales**:

- Gestión de la medicación que permita la trazabilidad del medicamento en investigación en el centro, desde el punto de envío hasta su recepción, custodia y posterior dispensación.
- Integración bidireccional de los sistemas como canal de comunicación, de tal manera que permita el intercambio de información y documentación de forma segura y relacionada con las actividades que el SF realiza en el ensayo.
- Todos los movimientos (tanto en el manejo de medicación como documentación, historia clínica interna, etc.) deberán quedar reflejados mediante un sistema de gestión (*audit trail*) que contemple y asegure su trazabilidad, de acuerdo con las normas de buena práctica clínica (se deberá tratar la información que se considera indispensable por parte de los promotores).
- La digitalización ha de permitir al monitor llevar a cabo actividades remotas con el SF. Con el fin de agilizar las visitas, siempre que sea posible, sería conveniente emplear un método que permitiera para compartir determinada información en remoto, cumpliendo con la confidencialidad de los datos de los pacientes y evitando, en la medida de lo posible, el envío manual de documentación fuente escaneada (formularios tipo inventario, medidas de temperatura...), y, de este modo, preparar así la información de la visita presencial.

04

Acrónimos

CRO

Contract Research Organization

CV

Curriculum vitae

GCP

Good Clinical Practice (Buena Práctica Clínica)

IB

Investigator Brochure (Manual del Investigador)

ISF

Investigator Site File (Archivo del Investigador)

MI

Medicamento en investigación

SDS

Safety Data Sheet

SEFH

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

SF

Servicios de Farmacia

Sistema IWRS/IVR

Sistema de respuesta interactiva por web o por voz

Listado de organizaciones participantes

Servicios de Farmacia Hospitalaria de los siguientes centros:

Complejo Hospitalario de Navarra
Fundació Puigvert
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela
Hospital Universitario 12 de Octubre
Hospital Universitario Bellvitge
Hospital Universitario Clínic
Hospital Universitario Clínico San Carlos
Hospital Universitario Donostia
Hospital Universitario Gregorio Marañón
Hospital Universitario La Princesa
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Hospital Universitario Vall d'Hebron Oncología
Hospital Universitario Virgen Macarena

Compañías farmacéuticas:

Amgen
AstraZeneca
Boehringer Ingelheim
BMS
Janssen
Lilly
Merck
MSD
Novartis
Pfizer
Roche
Sanofi

06

Anexos

Manual de acogida al monitor en los Servicios de Farmacia

Los documentos de información de los procedimientos del Área de Ensayos Clínicos de los Servicios de Farmacia son una herramienta que facilita la comunicación con promotores y CRO. Además, agilizan y armonizan procesos. Pueden ser especialmente útiles como primer contacto con el promotor, tanto en la visita de inicio como durante el traspaso del centro entre monitores.

1. Datos de contacto

- Farmacéutico/s responsable/s, resto del equipo, *back-ups*, etc.
- Personal que hay que incluir en *delegation log* y aquéllos que deban disponer de claves IWRS
- Correo electrónico general y/o personales, teléfono y fax (si procede)
- Dirección (despacho, correspondencia, envío de medicación)

2. Comunicación

- Horario de atención a monitores y de recepción de pedidos
- Web, correo electrónico o teléfono para gestión de citas
- Disponibilidad de horario, según el tipo de cita
- Canal preferido, según la urgencia o asunto que tratar

3. Instalaciones

- Ubicación y características del área de almacenamiento, cámaras/frigoríficos, congeladores/ultracongeladores
- Disponibilidad de salas limpias con cabinas de flujo laminar
- Acceso a despachos, área de monitorización, archivo

4. Procedimientos

- Resumen de procedimientos internos de las visitas de selección, preinicio, inicio, monitorización, cierre, etc.
- Documentación mínima requerida, según el tipo de visita

5. Control de temperatura

- Sistema/s de medición y registro de temperatura en las distintas áreas de almacenamiento
- Sistemas de alarma y notificación de desviaciones
- Procedimiento de verificación funcional/calibración

6. Gestión de muestras

- Resumen de procedimientos de recepción, almacenamiento, reetiquetado, preparación, dispensación, contabilidad de muestras devueltas, devolución al promotor y/o destrucción
- Normativa sobre conservación de viales, cajas y/o etiquetas tras preparación, así como de la medicación devuelta de los pacientes

7. Contabilidad de medicación

- Modelo de *logs* de contabilidad propios del centro
- Disponibilidad de *logs* en visitas presenciales o remotas
- Normativa sobre registro de la medicación parcialmente usada y/o devuelta por parte de los pacientes

8. Anexos

- Modelo de etiqueta y hoja de preparación de medicación
- Relación de sueros y material fungible disponibles (si procede)
- Política de destrucción de medicación
- Otra documentación o formularios

Kit de bienvenida al monitor en las Unidades de Ensayos Clínicos de los Servicios de Farmacia

Checklist con la documentación recomendable que hay que compartir desde el Servicio de Farmacia con monitores/promotores antes o durante la visita de inicio de un ensayo clínico. Esta documentación puede enviarse expresamente o localizarse en un repositorio virtual para dar acceso al monitor cuando se establece el contacto.



Documentación general

- Documento de acogida al monitor, FAQ (preguntas frecuentes) o resumen de procedimientos normalizados
- Circuito del medicamento intravenoso, oral o inyectable
- Política de destrucción del medicamento



Documentación personal

- Currículums de los miembros del equipo
- Certificado de Buenas Prácticas Clínicas
- Acreditaciones de acceso a eCRF (*Electronic Case Report Form*)*

*Preferiblemente si es un modelo normalizado tipo TransCelerate, con antigüedad inferior a 2 años



Certificaciones

- Calibración o verificación de cámaras/frigoríficos
- Calibración o verificación de sistemas de medición de temperatura
- Cualificación de cabinas de flujo laminar, si procede



Modelos

- De logs de contabilidad propios
- De receta u orden de dispensación
- De etiqueta y hoja de preparación
- De registro de temperatura
- De documentación de destrucción del medicamento
- Relación de sueros y/o material fungible, si procede

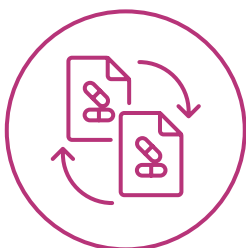
Checklist del registro de contabilidad del medicamento en investigación

El documento de contabilidad (*Accountability log*) del medicamento en investigación (MI) - interno del Servicio de Farmacia - es un documento fuente que traza los movimientos del fármaco y tiene utilidad como control de *stock*. Se recomienda a los promotores su aceptación si contiene toda la información mínima necesaria aquí detallada.



Encabezado – datos generales

- Título del ensayo
- Código del ensayo
- Investigador principal
- Código del centro
- Nombre del MI
- Concentración
- Dosis
- Forma farmacéutica
- Unidades por envase
- Condiciones de conservación
- Formulario enmascarado
- Paginado



Movimientos del MI – inventarios

- Fecha del movimiento
- Lote/kit/número del contenedor
- Fecha de caducidad/retest
- Identificador de envío
- Identificador de sujeto
- Cantidad de envases
- Movimientos (recibidos, dispensados, devueltos)
- Balance
- Identificación del responsable



Devolución del MI por el paciente (si procede)

- Fecha del movimiento
- Cantidad
- Usado/no usado
- Identificación del responsable

Medicación no aportada

RECOMENDACIONES PARA SU ADQUISICIÓN

El documento de **Medicación no aportada** recoge diferentes vías de adquisición en el contexto de ensayos clínicos. Incluye los medicamentos comparadores, los medicamentos auxiliares y el material sanitario. Puede ser especialmente útil para el promotor antes del inicio del ensayo en los Servicios de Farmacia.

Medicamento en investigación (IMP)

Medicamento que se está sometiendo a prueba o utilizando como referencia, incluso como placebo, en un ensayo clínico. El promotor debe suministrar de forma gratuita los medicamentos en investigación, garantizar que se han cumplido las normas de correcta fabricación y que las muestras están adecuadamente envasadas y etiquetadas.

(Art. 39 del RD 1090/2015).



Reembolso

Documento de posicionamiento de la SEFH



Compra anticipada

A través del hospital



Reposición de producto



Compra anticipada

A través de terceros

*Art. 36 del RD 1090/2015

Medicamento auxiliar (NIMP)

Medicamento utilizado para las necesidades de un ensayo clínico tal y como se describe en el protocolo, pero no como medicamento en investigación.



Lo aporta el centro



Lo aporta el promotor

Material sanitario



Lo aporta el centro



Lo aporta el promotor

El control de *stock* por parte del SF y el etiquetado cuando sea necesario, se puede valorar como actividad extraordinaria del SF



Guía de Excelencia

para la realización de
ensayos clínicos en la
Farmacia Hospitalaria

Abril 2022