

# P0016\_PROCEDIMIENTO DE ENSAYOS CLÍNICOS



**Elaboración (versión 1):** José Antonio Morales Molina

Dámaso Fernández Ginés

**Referente:** UGC Farmacia HU Torrecárdenas

**Fecha de revisión:** 10/01/2022 (trianual)

**Elaboración:** UGC Farmacia

**Validación:** Unidad de Calidad HUT

**Autorización:** Dirección Asistencial HUT



## 1. INTRODUCCIÓN

## 2. OBJETIVO

## 3. REFERENCIAS

- 3.1. Documentos utilizados en la elaboración del PNT
- 3.2. Documentos a utilizar conjuntamente con este PNT

## 4. ALCANCE.

## 5. GENERAL

- 5.1. Definiciones
  - Consentimiento informado

## 6. DESCRIPCIÓN/REALIZACIÓN

- 6.1. Visita inicio monitor
- 6.2. Rellenar EC GENERAL.001
- 6.3. Recepción/almacenamiento medicación
- 6.4. Registro medicación recepcionada
- 6.5. Dispensación de la medicación
- 6.6. Visita monitor
- 6.7. Visita de cierre
- 6.8. Documentación generada

## 7. ANEXOS

- 7.1. Anexo 1: Dispositivo Líbero / Temptale
- 7.2. Anexo 2: Ficha de Registro de la medicación dispensada
- 7.3. Anexo 3: Certificación del proceso de destrucción



## **1. INTRODUCCIÓN**

El a RD 1090/2015, de 4 de diciembre, se enumera dentro de las funciones de las unidades o servicios de farmacia hospitalaria, la de establecer un sistema eficaz y seguro de distribución de medicamentos, tomar las medidas para garantizar su correcta administración, custodiar y dispensar los productos en fase de investigación clínica, así como velar por el cumplimiento de la legislación sobre medicamentos que requiera un control especial.

Por ello es necesario desarrollar un PNT de Ensayos Clínicos (EC) que permita justificar el cumplimiento de la Ley y toda la normativa de EC que nos afecta, mantener un control adecuado de la medicación, así como de la documentación que se genere a partir de la misma.

## **2. OBJETIVO**

Este documento tiene por objetivo definir la metodología a seguir para garantizar la custodia, conservación y dispensación de las sustancias o combinaciones de sustancias autorizadas para su empleo en ensayos clínicos, en la UGC Farmacia del HU Torrecárdenas.

## **3. REFERENCIAS**

### **3.1 Documentos Utilizados en la elaboración del PNT.**

Normativa que regula los ensayos clínicos con medicamentos en España:

En la AEMPS se encuentra la normativa Española y Europea vigente sobre investigación clínica con medicamentos.

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios es la normativa básica. En ella, el título III es específico sobre ensayos clínicos con medicamentos. Las tasas se establecen en el título X, y el capítulo II fija las infracciones y sanciones.

La normativa comunitaria se traspone mediante el Real Decreto 223/2004 y la ORDEN SCO/362/2008, de 4 de febrero, que modifica la 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 (BOE 41, de 16 de febrero)



Actualmente, es el REAL DECRETO 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. (BOE núm. 307, de 24 de diciembre)

- ✚ El Código de Nuremberg (1947) es un documento internacional principalmente centrado en los derechos de los sujetos que participan en una investigación, y establece el consentimiento del sujeto como un elemento esencial en la investigación en humanos. Su espíritu se materializó en la Declaración de Helsinki.
- ✚ La Declaración de Helsinki fue aprobada en 1964 por la Asamblea Médica Mundial con el propósito de autorregular la ética de la investigación en humanos basándose en la integridad moral y las responsabilidades del médico. En Edimburgo el año 2000, se realizó el cambio más relevante de este documento a lo largo de su historia, con el objetivo de aproximar los postulados éticos a la nueva situación de la medicina y la investigación clínica: en cualquier investigación con seres humanos, cada sujeto debe ser informado de los objetivos, métodos, beneficios previstos y peligros potenciales del estudio y las molestias que dicha investigación pueda comportar. Debe, además ser informado de que es libre de abstenerse de participar en el estudio y de retirar su consentimiento a participar en cualquier momento. Se debe obtener el consentimiento informado de forma libre y preferentemente por escrito. Además incorpora la necesidad que el investigador se asegure de la comprensión de la información por parte del paciente.
- ✚ El Informe Belmont fue elaborado en 1978 por la Comisión Nacional para la Protección de las Personas objeto de Experimentación Biomédica y de la Conducta, en el seno del Congreso de Estados Unidos, para crear un documento que sirviera de base para la elaboración de una regulación federal sobre la investigación clínica. En él aparecen definidos los principios básicos de la bioética a partir de los cuales se pueda «formular, criticar e interpretar reglas o normas específicas de aplicación práctica de investigación clínica en seres humanos»: el principio de respeto por las personas o autonomía, la beneficencia (posteriormente relacionado con el principio de no maleficencia) y la justicia.
- ✚ El Convenio de Oviedo: En vigor en España desde el 1 de enero de 2000. Es la primera vez en la historia que un buen grupo de países, veintisiete en total, se han comprometido a adoptar las medidas adecuadas, en el ámbito de las aplicaciones de la biología y la medicina, para garantizar la dignidad del ser humano y los derechos y libertades de la persona. Su objetivo es que «las partes firmantes protejan al ser humano en su dignidad y su identidad y garanticen a toda persona, sin discriminación alguna, el respeto a su integridad y a sus demás derechos y libertades fundamentales con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina».



## **Guías de Buena Práctica Clínica (BPC)**

Las guías de Buena Práctica Clínica se elaboraron entre Estados Unidos, Europa y Japón a modo de pauta para la realización de ensayos clínicos (International Conference on Harmonization, o ICH). A raíz de ellas, se redactó la Directiva 2001/20/CE para que fueran introducidas en el marco europeo. Como toda directiva, se transpuso a la legislación española mediante el RD 223/2004.

### **PRINCIPIOS DE LA BPC DE LA ICH**

1. Los ensayos clínicos deben realizarse de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y que sean coherentes con la guía de la BPC y la legislación vigente.
2. Antes de iniciar un ensayo, deberán considerarse los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con el beneficio esperado, tanto para el sujeto individual del ensayo como para la sociedad. Un ensayo deberá iniciarse y continuarse únicamente en el caso de que los beneficios previstos justifiquen los riesgos.
3. Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un ensayo son las consideraciones más importantes y deberán prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
4. La información clínica y no clínica disponible sobre un medicamento en investigación deberá ser suficiente para avalar el ensayo clínico propuesto.
5. Los ensayos clínicos deberán estar científicamente justificados y estar descritos en un protocolo claro y detallado.
6. El ensayo se deberá realizar de acuerdo con el protocolo que previamente ha recibido un dictamen favorable de un CEIm.
7. El cuidado médico que reciben los sujetos y las decisiones médicas tomadas en su nombre serán siempre responsabilidad de un médico cualificado o, en su caso, un odontólogo cualificado.
8. Cada individuo implicado en la realización de un ensayo deberá estar cualificado, por su titulación, formación y experiencia, para realizar sus tareas y responsabilidades respectivas.
9. Se deberá obtener el consentimiento informado, otorgado de forma libre, de cada sujeto antes de su participación en el ensayo clínico.
10. Toda la información del ensayo clínico deberá ser registrada, manejada y archivada de forma que permita su comunicación, interpretación y verificación exactas.



11. Se deberá proteger la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos respetando la privacidad y las normas de confidencialidad de acuerdo con los requisitos legislativos pertinentes.

12. Los medicamentos en investigación deberán fabricarse, manejarse y almacenarse de acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación (NCF) pertinentes y se deberán utilizar de acuerdo con el protocolo aprobado.

13. Se implantarán sistemas con procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del ensayo.

### **3. Documentos a utilizar conjuntamente con este PNT.**

- PNT de cada Ensayo Clínico (ubicado en carpeta Indalo\UGC\_farmacia\Ensayos clinicos\ EC activos).

*Manual del investigador (MI). (Despacho de ensayos clínicos)*

### **4. Alcance**

La responsabilidad de aplicación de este procedimiento recae en el FEA de Farmacia responsable y el jefe de servicio o en quien éste haya delegado en caso de ausencia.

### **5. General**

#### **5.1 Definiciones.**

- ✚ Ensayo clínico (EC / Clinical Trial): toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia. El prototipo de EC es aquel en el que los tratamientos se asignan aleatoriamente, existe enmascaramiento (doble ciego) y un grupo control concurrente.
- ✚ Ensayo clínico no controlado (Non controlled clinical trial): ensayo en el que no se compara con un grupo control. Los ensayos clínicos no controlados no parecen útiles para evaluar eficacia de los fármacos, pero pueden tener interés



para conocer su seguridad. Algunos estudios de fase I, especialmente los de farmacocinética, son no controlados

- ✚ Ensayo clínico controlado (Controlled clinical Trial, Randomized controlled trial, RCT, Randomized controlled clinical trial): ensayo clínico en el que el procedimiento que se evalúa se compara con un control concurrente, pudiéndose tratar de un procedimiento estándar o patrón, un placebo en caso de ser un tratamiento farmacológico, o ninguna intervención. La asignación de cada grupo de tratamiento o intervención es aleatoria, por lo que algunos autores prefieren el término de ensayo clínico controlado y aleatorizado (Randomized control/ controlled clinical trial, RCT). En la mayoría de los casos el ensayo clínico controlado es la única forma científicamente válida para evaluar eficacia y seguridad de una intervención terapéutica. Los EC controlados aleatorizados pueden ser: EC con grupos paralelos, EC con grupos cruzados y EC secuenciales.
  
- ✚ EC en paralelo (Parallel design): diseño clásico de los ensayos clínicos es el de grupos paralelos, donde uno o varios grupos de sujetos son asignados de forma aleatoria a recibir el tratamiento experimental al mismo tiempo que otro grupo recibe el tratamiento control. Tanto la selección de sujetos como los períodos de tratamiento y seguimiento han de tener lugar simultáneamente en todos los grupos. Debería indicarse si se piensa incluir un período de preinclusión o lavado con la finalidad de eliminar la influencia de otros medicamentos que estuviese tomando el paciente en el momento de la inclusión.
  
- ✚ EC cruzado (Cross-over design): en los ensayos con grupos cruzados el tratamiento experimental y control son administrados a cada individuo en períodos sucesivos que han sido determinados aleatoriamente, lo que permite a cada sujeto ser su propio control. Este tipo de diseño suele emplearse sobre todo en enfermedades crónicas y estables que varían poco en el tiempo y donde las variaciones intraindividuales son mayores que las observadas entre individuos, además de permitir ensayar medicamentos en tiempos diferentes, lo que se asemeja a la práctica clínica real. Esta técnica también es habitual en ensayos con muestras pequeñas, como son los ensayos en fase I y II, lo que permite además evitar la exposición prolongada del sujeto al tratamiento. Lo mismo ocurre cuando se estudian enfermedades raras donde el reclutamiento de sujetos es difícil. En este tipo de ensayos debe incluirse un período de lavado con la finalidad de eliminar la influencia residual (<<carry-over effects>>) del primer tratamiento sobre el segundo. La elección de la duración del período es crucial y dependerá del conocimiento de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del fármaco en estudio.
  
- ✚ EC Unicéntrico (Unicenter or single center clinical trial): Ensayo realizado por un solo investigador o equipo de investigación en un centro hospitalario o extrahospitalario.





- ✚ EC Multicéntrico (Multicenter clinical trial): Ensayo clínico realizado en más de un centro de investigación, llevado a cabo por más de un investigador de acuerdo con un único protocolo.
- ✚ EC en Fase 0 o Investigación preclínica (Phase 0 clinical trial or Preclinical research): Denominación que utilizan algunos autores para referirse a la investigación preclínica necesaria para la realización de los primeros estudios en humanos Fase I. Investigación que se realiza en animales, normalmente previa al inicio del estudio en humanos, aunque también puede ser simultáneamente (en especial la toxicológica). Proporciona datos sobre la farmacodinamia, farmacocinética y la toxicidad de los fármacos en animales, para poder extrapolarla a los humanos.
- ✚ EC en Fase I (Phase I clinical trial): son estudios de farmacocinética y farmacodinámica que proporcionarán información preliminar sobre el efecto y la seguridad del producto en sujetos voluntarios sanos o en algunos casos en pacientes si se trata de fármacos muy tóxicos (p.ej. anticancerosos), y orientarán la pauta de administración más apropiada para ensayos posteriores. El tamaño de la muestra está comprendido entre 20 y 100 sujetos, y el diseño suele ser no controlado o controlado con placebo.
- ✚ EC en Fase II (Phase II clinical trial): son estudios que se realizan en pacientes que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés, y tienen como objetivo proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto, establecer la relación dosis-respuesta del mismo, conocer las variables empleadas para medir eficacia y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I. Por lo general, estos ensayos clínicos serán controlados con placebo o tratamiento estándar y con asignación aleatoria a los tratamientos. El tamaño de la muestra está comprendido entre 100 y 400 sujetos, y los criterios de selección suelen ser restringidos.
- ✚ EC en Fase III (Phase III clinical trial): están destinados a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. Se realizan en una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior, generalmente entre 1000 y 3000 sujetos, y representativa de la población general a la que iría destinado el medicamento, por lo que los criterios de selección son amplios. Estos estudios serán preferentemente controlados con placebo o tratamiento estándar y aleatorizados.
- ✚ EC en Fase IV: (Phase IV clinical trial): son estudios que se realizan con un medicamento después de su comercialización, y tienen como objetivo estudiar la efectividad y seguridad en grupos especiales y en condiciones reales de la práctica clínica. Estos estudios serán preferentemente controlados con el tratamiento estándar y aleatorizados. Los criterios de selección se limitan a las condiciones de autorización del medicamento, y el tamaño muestral suele ser amplio (>4000 sujetos). Estos ensayos podrán ser similares a los descritos en las fases I, II y III si estudian algún aspecto aún no valorado (p.ej. nuevas



formulaciones, o vías de administración) o condiciones de uso distintas de las autorizadas como podría ser una nueva indicación.

- ✚ Ensayo clínico abierto o no ciego (Open, open label, non blind or non blinded clinical trial): ensayo clínico sin enmascaramiento, en el que todas las personas que participan (pacientes e investigadores) conocen o son informados del tipo de intervención.
- ✚ Ensayo clínico simple ciego (Single blind or blinded, single mask or masked): es el paciente quien desconoce el grupo de tratamiento al que pertenece.
- ✚ Ensayo doble ciego (Double blind or blinded, double mask or masked): tanto el paciente(sujeto) como el investigador(observador) desconocen la asignación a los grupos de tratamiento.
- ✚ Ensayo triple ciego (Double blind or blinded, double mask or masked): procedimiento empleado habitualmente en los EC en el que se utilizan unos códigos, de tal manera que ni los pacientes ni el personal clínico, ni los responsables de la monitorización o del análisis estadístico del estudio conocen la asignación del tratamiento.
- ✚ Evaluación ciega por terceros (Blind o blinded evaluation): Cuando las características de la intervención hacen muy dificultoso o imposible que el observador no conozca el brazo asignado, la recogida de datos se realiza por una tercera persona ajena a la intervención. Este método se emplea cuando no es posible un enmascaramiento completo (doble ciego).
- ✚ Doble simulación (double dummy): técnica de enmascaramiento que permite utilizar la formulación farmacéutica del fármaco de referencia, incluso si la forma de presentación y/o vía de administración es distinta. Para ello es necesario disponer de los placebos correspondientes de ambos preparados. Pej si se compara un fármaco en forma de comprimidos con un fármaco de referencia en inyectable, sería necesario disponer de placebo correspondiente a los comprimidos y en inyectable.
- ✚ Ensayo clínico explicativo (Explanatory clinical trial): EC cuyo objetivo principal es obtener explicaciones biológicas sobre la eficacia de un fármaco o una intervención. Suele realizarse en una muestra de 3 participantes homogénea, representativa sólo de determinados grupos de población. Generalmente el análisis principal suele hacerse de aquellos pacientes que completan el EC. El análisis se haría por tanto por protocolo. La mayoría de los EC durante el desarrollo de un fármaco (fases II y III) pueden considerarse explicativos.
- ✚ Ensayo clínico pragmático (Pragmatic clinical trial): EC cuyo objetivo principal es conocer la eficacia de un fármaco de una intervención después de aplicarlo en la práctica clínica habitual (efectividad). La muestra de participantes es heterogénea y el análisis se hace por intención de tratar. Suelen realizarse en



la fase IV del desarrollo de un fármaco, cuando ya se encuentra comercializado.

- ✚ Medicamento en investigación: forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado.
- ✚ Comparador (Medicamento): Medicamento comercializado o no (es decir, control activo), o placebo, utilizados como referencia en un ensayo clínico.
- ✚ Promotor (Sponsor): individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y/o financiación de un ensayo clínico.
- ✚ Promotor-Investigador: Individuo que inicia y realiza, solo o con otros, un ensayo clínico y bajo cuya dirección inmediata el medicamento en investigación se administra, dispensa, o utiliza por un sujeto. El término únicamente hace referencia a un individuo (es decir, no incluye una corporación o una agencia). Las obligaciones de un promotor-investigador abarcan tanto las de promotor como las de investigador.
- ✚ Investigador (Investigator, Researcher): 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.
- ✚ Investigador coordinador: investigador responsable de la coordinación de los investigadores de todos los centros españoles que participan en un ensayo clínico multicéntrico.
- ✚ Investigador colaborador (Subinvestigador): Cualquier miembro del equipo del ensayo clínico que esté designado y supervisado por el investigador en un centro de investigación para realizar procedimientos relevantes y/o tomar decisiones importantes relacionados con el ensayo (p.e. asociados, residentes, becarios de investigación).
- ✚ 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.

- ✚ Monitor (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 concurren en la misma persona.
- ✚ Back up: significa respaldo apoyo, se refiere a la persona que sustituye a un monitor.
- ✚ Organización de investigación por contrato (CRO or Contract Research Organization): persona física o jurídica contratada por el promotor para realizar funciones o deberes del promotor en relación con el ensayo clínico. NOTA: CRA o Clinical Research Assistant Asistente de investigación clínica, es la persona perteneciente a la CRO.
- ✚ Monitorización (Monitoring): Acto de vigilar el desarrollo de un ensayo clínico, y de garantizar que es realizado, archivado y publicado de acuerdo con el protocolo, los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT), las guías de la Buena Práctica Clínica (BPC) así como a la normativa vigente.
- ✚ Protocolo (Protocol): documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo. El término protocolo se refiere al protocolo original, a sus sucesivas versiones y a sus modificaciones.
- ✚ Manual del investigador (Investigator's Brochure o IB): conjunto de datos clínicos y no clínicos sobre el medicamento en investigación pertinente para el estudio de dicho medicamento en seres humanos.
- ✚ Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) o Case Report Form (CRF): Documento impreso, óptico o electrónico que se ha diseñado para recoger y transmitir al promotor toda la información requerida en el protocolo para cada sujeto del ensayo.
- ✚ Sujeto del ensayo (Trialist): individuo que participa en un ensayo clínico, bien recibiendo el medicamento en investigación, bien como control.
- ✚ Randomización/Aleatorización (Randomization/randomized assignment): Procedimiento de asignación al azar de los sujetos del ensayo a los grupos de tratamiento o control, reduciéndose así el sesgo.
- ✚ Código de Identificación del Sujeto (Randomization code): Identificador único que asigna el investigador a cada sujeto del ensayo para proteger su identidad y que se utiliza en vez del nombre del sujeto cuando el investigador comunica acontecimientos adversos y otros datos relacionados con el ensayo.



- ✚ Consentimiento informado( Informed consent): decisión, que debe figurar por escrito y estar fechada y firmada, de participar en un ensayo clínico adoptada voluntariamente por una persona capaz de dar su consentimiento tras haber sido debidamente informada y documentada acerca de su naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos.  
En el supuesto de que el sujeto tenga un impedimento para escribir, el consentimiento podrá otorgarse en casos excepcionales de forma oral en presencia de al menos un testigo.  
  
Cuando el sujeto del ensayo no sea una persona capaz para dar su consentimiento, la decisión deberá adoptarse por su representante legal en los términos previstos en el artículo 7.
  
- ✚ Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC): organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un ensayo y de ofrecer garantía pública al respecto, mediante un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y los documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos del ensayo con el fin de obtener su consentimiento informado. En el caso de ensayos clínicos multicéntricos, el Comité Ético de Investigación Clínica encargado de emitir el dictamen se denomina Comité Ético de Investigación Clínica de Referencia.
  
- ✚ Buena Práctica Clínica (BPC) o Good Clinical Practice (GCP): normas para el diseño, dirección, realización, monitorización, auditoría, registro, análisis e informe del ensayo clínico que garantizan que los datos y los resultados obtenidos son precisos y creíbles, y que se han protegido los derechos, la integridad y la confidencialidad de los sujetos del ensayo.
  
- ✚ Normas de Correcta Fabricación (NCF) o Good Manufacturing Practice (GMP): Conjunto de reglas destinadas a asegurar la adecuada formulación y producción de los medicamentos.
  
- ✚ Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) o Standard Operating Procedures (SOPs): Instrucciones escritas y detalladas para lograr la uniformidad en la realización de una función específica.
  
- ✚ EudraCT: base de datos que permite generar el código alfa numérico único en el ámbito de la UE que identifica al ensayo clínico, y que deberán incluirse en toda la documentación del mismo (solicitudes al CEIm y a la AEMPs).
  
- ✚ Inspección (Inspection): revisión oficial por una autoridad competente de los documentos, las instalaciones, los archivos, los sistemas de garantía de calidad y cualesquiera otros elementos que la autoridad competente considere relacionados con el ensayo clínico y que puedan encontrarse en el lugar del ensayo, en las instalaciones del promotor y/o de la organización de



investigación por contrato, o en cualquier otro establecimiento que la autoridad competente considere oportuno inspeccionar.

- ✚ Auditoria (Audit): Examen independiente y sistemático de las actividades y los documentos relacionados con el ensayo, para determinar si las actividades evaluadas relacionadas con el ensayo han sido realizadas y si los datos son registrados, analizados y fielmente comunicados, conforme al protocolo, los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) del promotor, la BPC y la normativa vigente.
- ✚ Certificado de Auditoria (Audit certificate/statement): Declaración de confirmación, por parte del auditor, de que se ha realizado una auditoria.
- ✚ “Audit trail”: Documentación que permite la reconstrucción del curso de los acontecimientos del ensayo clínico.
- ✚ Nota de archivo (Note to file): Son documentos que pueden servir para realizar enmiendas o aclaraciones o justificantes en los EC, por ejemplo: justificante de que el monitor se lleva sobres de aleatorización, se fusionan los archivos, desvíos de temperatura.....
- ✚ Periodo de reclutamiento o inclusión: Tiempo establecido durante el que un paciente que cumpla los criterios de inclusión podrá ser seleccionado para incluirse en un ensayo clínico.
- ✚ Cribado o Screening: selección de pacientes para el EC
- ✚ Muestra de ensayo clínico: se entiende aquel medicamento o sustancia que interviene en el ensayo clínico y del que es necesario llevar un registro de su stock y sus movimientos. Ej:
  - En un ensayo abierto donde se estudien los medicamentos “medicamento A” y “medicamento B” las muestras del ensayo se corresponderán las unidades de estos medicamentos.
  - En un ensayo doble ciego, las muestras del ensayo se corresponderán a envases que contendrán el medicamento en investigación.
- ✚ Remesa: en EC es el envío de un conjunto muestras de un determinado EC. Suele ir identificado con un número, llamado número de remesa o Consignment number.
- ✚ 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.



## CONSENTIMIENTO INFORMADO AL PACIENTE

Consentimiento Informado: proceso en el que se proporciona a los pacientes información relevante como los riesgos y beneficios posibles de un procedimiento o tratamiento médico, una prueba genética o un ensayo clínico. Para ayudar a los pacientes a decidir si se quieren someterse al procedimiento o tratamiento en cuestión. Los pacientes también reciben cualquier información nueva que pudiera afectar su decisión de continuar.

- **Marco jurídico**

El artículo 8 de la **Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica** dice que “el consentimiento será verbal por regla general”, pero que “se prestará por escrito en los casos siguientes: intervención quirúrgica, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores y, en general, aplicación de procedimientos que suponen riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente”.

- **Derechos de las personas usuarias de los servicios sociales en el artículo 10 de la Ley 9/2016, de 27 de diciembre, de Servicios Sociales de Andalucía**

Además, antes de la realización de una prueba médica o de una intervención, o de seguir cualquier otro tratamiento, las personas afectadas tienen derecho a estar debidamente informados sobre los siguientes aspectos:

- ¿En qué consiste el tratamiento?
- ¿Para qué sirve?
- ¿Cómo se realiza?
- ¿Qué efectos puede producir?
- ¿Cuáles son sus beneficios?
- ¿Qué riesgos tiene?
- ¿Existen otras alternativas disponibles?

Los formularios deben ser fáciles de leer y entender.

Catálogo de formularios de consentimiento informado en la web del SAS:

<https://www.juntadeandalucia.es/temas/salud/derechos/consentimiento.html>



## **6. Descripción/Realización.**

### **6.1. Visita de inicio Monitor.**

- Será consensuada entre el farmacéutico y el monitor.
- Se establecerán los procedimientos de actuación relativos a la recepción, almacenamiento y dispensación de la medicación.
- Se solicitará la siguiente documentación:
  - Manual de Farmacia en formato electrónico o impreso adjunto en carpeta de Farmacia.
  - Protocolo en formato electrónico o impreso adjunto en carpeta de Farmacia.
  - Datos de contacto del Monitor: Nombre y apellidos, teléfono contacto, email.
  - Datos del investigador: Nombre y apellidos, teléfono de contacto, e-mail.
  - Hoja de registro de recepción de la medicación elaborada por nuestra Unidad y validada por el monitor.

### **6.2. Completar EC GENERAL.001 con la información del nuevo ensayo.**

- 6.2.1. Crear un PNT nuevo para cada ensayo especificando recepción/dispensación, para el nuevo ensayo, siguiendo modelo de los anteriores, medicación, vía de administración, almacenamiento, datos del monitor...
- 6.2.2. Está situada en la carpeta EC ACTIVOS.

### **6.3. Recepción/Almacenamiento medicación:**

- 6.3.1. Las muestras debe ser suministradas por el monitor, responsable de que sean entregadas en las condiciones requeridas.
  - La medicación llegará a la UGC Farmacia (4ª planta). Será responsabilidad del promotor su entrega en cualquier otro destino.
  - Verificar la integridad del envío, y que la medicación coincide con lo indicado en el albarán.
    - Identificación EC, cantidad envases, nº lote y fecha de caducidad.
  - Verificar que las condiciones de conservación durante el transporte han sido las correctas:
    - Detener sistema registro de temperatura y comprobar rango de temperatura y anexar el pdf en la carpeta del Ensayo clínico (Anexo 1)
  - Guardar documentación de envío del EC (Albarán, registro temperatura) en su carpeta correspondiente situada físicamente en el cuarto de EC.
  - Almacenamiento de la medicación:





- Medicación de Frío (2-8°C): Frigorífico (despacho ensayos clínicos).
- Medicación temperatura ambiente (8-25/30°C): (despacho ensayos clínicos).
- La medicación de los EC activos se almacenan en un espacio diferenciado respecto a la medicación en cuarentena o para destruir.
- Confirmación de la recepción: De la forma que indique el monitor en la visita de inicio. Varias opciones.
  - Fax.
  - E-mail.
  - Métodos telefónico automatizado: Clinphone o IVRS
  - Páginas webs específicas: IWRSRevisar PNT de cada ensayo. La página web de IWRS estará también adjunta en Favoritos Google Chrome, en la carpeta EC.

#### **6.4. Registro medicación recepcionada.**

- Usar ficha registro recepción medicación de ensayo (Anexo 2) o ficha suministrada por monitor. Mirar PNT de cada ensayo en la carpeta de EC ACTIVOS.
- Registrar en hoja dispensación/recepción creada para cada ensayo.

#### **6.5. Dispensación de la medicación.**

- 6.5.1.** Mediante P-10 o receta médica que deberá incluir los siguientes datos:
- Nombre del investigador.
  - Identificación del EC.
  - Principio activo, Dosis, forma de administración, cantidad.
  - Fecha
- Comprobar que dispensamos la medicación correcta. Medicamento, fecha caducidad, identificación EC.
  - Podremos dispensar medicación por paciente o por lotes de envío, se consensuará con el monitor previamente. PNT ensayo.
  - Registrar la medicación dispensada, 2 opciones: PNT ensayo.
  - Hoja de dispensación suministrada por el monitor.
  - Hoja de dispensación de la UGC Farmacia.
  - Se utilizará una hoja de dispensación para cada ensayo y se guardará en la carpeta de cada EC.

#### **6.6. Visita seguimiento.**

Se facilitará la información solicitada por el monitor:



- 6.6.1. Registro recepción medicación.
- 6.6.2. Registro dispensación medicación.
- 6.6.3. Registros de temperatura (Carpeta REGISTRO TEMPERATURAS).
- 6.6.4. Calibración sondas temperatura (Carpeta EC REGISTRO TEMPERATURAS).
- 6.6.5. Justificante eliminación de residuos. (Carpeta EC CERTIFICADO DE DESTRUCCIÓN (Anexo 2)).

### **6.7. Visita de cierre**

Entregar carpeta de EC al monitor para que la fusione con la del investigador principal.

Se nos entregará una carta de finalización del ensayo o de cierre del centro, y se adjuntará en la carpeta de EC.

### **6.8. Documentación generada**

Se guardará en la carpeta del Ensayo correspondiente

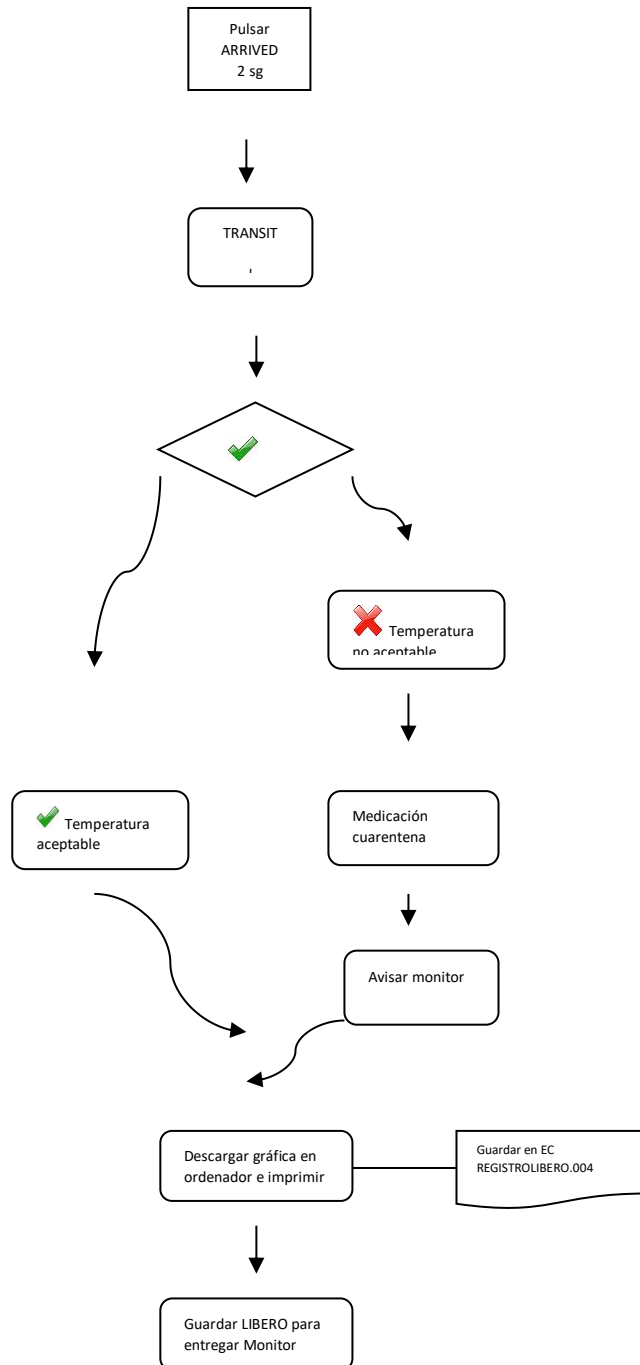
- Ficha registro Recepción/dispensación.
- Hoja petición mediante p.10 o receta médica.
- Albaranes de recepción de medicación.

Registro dispositivo control temperaturas se encuentra en la carpeta de "REGISTRO TEMPERATURAS". Temperatura ambiente y frigorífico se monitoriza mediante sondas y que se registra en la aplicación Building Operation WebStation 3.2.2 (<https://10.8.0.250:444/> - Usuario: camarasfarmacia – Contraseña: camarasfarmacia), que gestiona el Servicio d mantenimiento del hospital, y a la que Farmacia tienen acceso desde el PC del despacho de ensayos clínicos, y al que se le solicita el registro de T<sup>a</sup> periódicamente.



## 7. Anexos

### Anexo 1: Dispositivo Libero / Temptale.





## Anexo 2. Ficha registro recepción/dispensación medicación EC

| FECHA RECEPCIÓN | MEDICACIÓN | CANTIDAD | Nº LOTE/SERIE | FECHA CADUCIDAD | FIRMA FARMAC. | FECHA DISPENSACIÓN | FIRMA INVESTIGADOR |
|-----------------|------------|----------|---------------|-----------------|---------------|--------------------|--------------------|
|                 |            |          |               |                 |               |                    |                    |
|                 |            |          |               |                 |               |                    |                    |
|                 |            |          |               |                 |               |                    |                    |
|                 |            |          |               |                 |               |                    |                    |
|                 |            |          |               |                 |               |                    |                    |
|                 |            |          |               |                 |               |                    |                    |
|                 |            |          |               |                 |               |                    |                    |
|                 |            |          |               |                 |               |                    |                    |
|                 |            |          |               |                 |               |                    |                    |
|                 |            |          |               |                 |               |                    |                    |
|                 |            |          |               |                 |               |                    |                    |
|                 |            |          |               |                 |               |                    |                    |
|                 |            |          |               |                 |               |                    |                    |
|                 |            |          |               |                 |               |                    |                    |
|                 |            |          |               |                 |               |                    |                    |
|                 |            |          |               |                 |               |                    |                    |

Nota: Usar cuando la medicación se recoge por envíos.



### **Anexo 3. CERTIFICACIÓN DEL PROCESO DE DESTRUCCIÓN DE FÁRMACOS**

Yo, ..... certifico que 12 envases de XXX viales/comprimidos DEL ESTUDIO XXXXXX, han sido procesados para su destrucción mediante incineración, en contenedores blancos reutilizables de 60L a través de la empresa especializado en la gestión de residuos "CESPA", contratada por el HU Torrecárdenas de Almería.

\*Descripción de lo destruido:

Ejemplo:

9 viales de Rituximab 100 mg/10mL, Lote: H0149, Cad: 29.02.2016

3 viales de Rituximab 500 mg/50mL, Lote: B6269, Cad: 31.10.2015

Atentamente,

En Almería a \_\_\_de\_\_\_\_\_de 202

Responsable Área Ensayos Clínicos.



UGC de Farmacia  
HU Torrecádenas, Almería