

I *n*vestigación C *l*ínica y B *io*ética

Boletín de la Sociedad Española de Farmacología Clínica dirigido a los Comités Éticos de Investigación Clínica

La gestión de las muestras de ensayo por el Servicio de Farmacia

Mediante la gestión de las muestras de medicamentos utilizados en ensayos clínicos, el Servicio de Farmacia contribuye directamente al desarrollo de estos en el hospital, proporciona apoyo logístico a los investigadores y al promotor, garantiza la correcta utilización de los medicamentos y puede prestar una colaboración eficaz a los monitores y al CEIC en el seguimiento de los ensayos.

El desarrollo de esta función ha sido progresivo y ha venido determinado más por la demostración de su utilidad que por el imperativo legal que se le atribuye. Y esto ha requerido tiempo, porque llevar a cabo esta función con todo su contenido, en los hospitales donde se realiza un número elevado de ensayos clínicos, genera un volumen de trabajo importante e impone unas necesidades de espacio considerables.

A pesar de estas limitaciones de tiempo y de espacio, en este momento la supervisión de las muestras de ensayo es ya una función consolidada, y del objetivo inicial de su implantación se ha pasado a objetivos de calidad de servicio y eficiencia.

En esta perspectiva de optimización progresiva es donde se comentarán las distintas fases del control de las muestras de ensayo y se destacarán algunos defectos que subsisten.

Como se verá a continuación, la calidad del control de las muestras exige trabajar con rigor y de forma metódica, porque la experiencia demuestra que incluso los detalles que parecen más nimios pueden influir decisivamente en la realización correcta del ensayo y en

la garantía de seguridad para los pacientes. Esta exigencia de rigor y meticulosidad en los procedimientos de trabajo de un ensayo clínico es aceptada conceptualmente por todos sus actores, pero no siempre es asumida en la práctica.

La recepción de los medicamentos

A las verificaciones básicas de cualquier medicamento (estado de conservación, cantidad recibida y caducidad), para las muestras de ensayo se añade la comprobación de su etiquetado correcto. En este aspecto se siguen detectando defectos importantes, pese a que la normativa que lo regula lleva muchos años en vigor y es concreta, lógica y fácil de cumplir.

En ocasiones las etiquetas de las muestras de ensayo todavía omiten datos que, además de obligatorios, son realmente necesarios. También se dan casos de etiquetado incorrecto, con evidente riesgo de error. Es relativamente frecuente que no conste el número de unidades que contiene cada envase, dato esencial para tener la seguridad de que se dispensa la cantidad necesaria y para evaluar el cumplimiento del tratamiento por recuento de las unidades devueltas. Todavía no es excepcional que falte algo tan básico como la fecha de caducidad.

Como ejemplo de etiquetado incorrecto, recientemente en un ensayo abierto en el que era opcional el cambio de dosis recibimos cápsulas de 20 y 40 mg, en frascos exactamente iguales, para el mismo paciente y el mismo período de tratamiento, con el mismo nú-

mero de cápsulas y sin que indicara la dosis. Algunos promotores deberían mejorar el etiquetado de las muestras.

Otra cuestión que hay que vigilar específicamente en la recepción de los medicamentos para un ensayo consiste en comprobar la autorización del ensayo, sin la que no se puede iniciar la dispensación, para lo cual resulta muy útil que el primer envío incluya una copia de la misma. Aunque no sea obligatorio, es una propuesta que los promotores aceptan sin dificultad.

Además de remitir los acuses de recibo de la medicación al promotor, es preciso enviar una copia al investigador principal, ya que las normas de buena práctica clínica exigen que figuren en su documentación.

En ocasiones junto con las muestras de ensayo se recibe documentación destinada al investigador (por ejemplo, cuadernos de recogida de datos), o material de toma de muestras para análisis. En ese caso es necesario hacer constar su recepción en el impreso de acuse de recibo y posteriormente guardar también constancia de su entrega al investigador.

La conservación de las muestras

Las muestras de ensayo deben almacenarse separadas del resto de medicamentos, preferentemente en un local independiente y cerrado, en las condiciones de conservación que requieran y ordenadas de forma que se facilite su dispensación.

En este aspecto, el problema clave que suele plantearse en los Servicios de Farmacia es la falta de espacio, que viene agravada por lo menos por dos causas. Una es la tendencia de los promotores a enviar toda la medicación de ensayo de una sola vez, incluso si se trata de ensayos con gran número de pacientes y/o tratamientos de larga duración. La otra son las largas demoras en retirar la medicación sobrante al finalizar los ensayos, con frecuencia tan prolongadas que obligan a pensar que el preceptivo balance final de las muestras no siempre llega a realizarse. Ambos problemas se pueden solucionar de manera unilateral, tomando la iniciativa de devolver al promotor la medicación excesiva recibida al principio y las muestras sobrantes al final; sin embargo, la colaboración mutua sería una opción mejor y más beneficiosa para todos.

La vigilancia de las caducidades es un aspecto cualitativo de la conservación de los medicamentos que requiere especial atención con las muestras de ensayo, porque su plazo de validez puede ser muy corto e inicialmente puede ser inferior a la duración real del en-

sayo, aunque luego pueda ampliarse. Como es lógico, cuando el plazo de validez se amplía es preciso recabar del promotor la comunicación de la nueva fecha de caducidad y modificarla en todas las muestras de ensayo antes de distribuir las.

Por último, cuando las muestras se reciben de manera fraccionada conviene hacer especial mención del control de existencias. Aunque con frecuencia el investigador principal y el monitor acuerden que serán ellos quienes se encarguen de pedir y enviar la medicación de ensayo, el Servicio de Farmacia debe llevar siempre su propio control de existencias y, en función de ello, solicitar nuevos envíos con suficiente antelación, porque no puede hacer dejación de su responsabilidad de garantizar la continuidad de los tratamientos.

La dispensación de los medicamentos

Una actuación rigurosa en la dispensación de las muestras es la aportación fundamental del farmacéutico a la seguridad de los pacientes y al correcto desarrollo de los ensayos clínicos y la esencia misma de su participación en ellos.

En nuestra experiencia, el mejor sistema para hacer un seguimiento adecuado de la dispensación consiste en crear un *dossier* para cada ensayo clínico. Este *dossier* debe incluir las normas de dispensación específicas, los formatos de registro correspondientes, un apartado para conservar las recetas de los investigadores, otro para la documentación del promotor –que incluya la autorización del ensayo, los impresos de acuse de recibo o devolución de las muestras y toda la correspondencia que se produzca durante el desarrollo del ensayo–, los códigos de asignación aleatoria (si los conserva el Servicio de Farmacia) y el protocolo del ensayo como elemento de referencia y consulta.

Una norma de dispensación adaptada específicamente a cada protocolo de ensayo constituye un factor clave para la garantía de calidad, puesto que asegura que las sucesivas dispensaciones se realizarán correctamente y que se efectuarán los controles necesarios siempre de la misma forma, aunque los realicen personas diferentes. Estas normas deben describir con detalle el proceso de dispensación y de registro de datos, sin omitir ningún paso, porque lo que puede parecer obvio al redactarlas puede no serlo para otras personas o incluso puede ser olvidado por quien las redactó. A la vez, deben ser lo más breves y concisas posible.

Las normas deben ser acordadas con el investigador en todos aquellos aspectos que le afecten, tales como los horarios de dispensación, los datos que deben figurar

en las recetas (en especial en *la primera receta* de cada paciente) o lo que hay que hacer en caso de cambio del tratamiento.

Es bastante frecuente que los investigadores omitan datos en las recetas. Eso puede implicar un riesgo de error importante, así como crear problemas prácticos en la dispensación. Rechazar las prescripciones resulta poco operativo y es mal aceptado por los pacientes, y localizar telefónicamente al médico para completarlas puede ser difícil. En este sentido, puede resultar útil un modelo de receta específico para los ensayos clínicos.

De ahí que convenga precisar con los investigadores cuáles van a ser los datos necesarios y simplificarlos al máximo, así como acordar pautas de actuación para el caso de que se omita algún dato que admita una solución sistemática. Un ejemplo típico es acordar que, si el médico no indica la cantidad de medicación, el farmacéutico dispensará automáticamente una cantidad determinada que, según el diseño del ensayo, puede ser el envase para el próximo periodo de tratamiento, o tantas cajas como el paciente devuelva vacías, o la cantidad necesaria hasta la próxima visita programada.

Ahora bien, la sistematización no debe conllevar la pérdida de la necesaria garantía de calidad en la dispensación y es preciso tener siempre presente la posibilidad de un error de prescripción. Hay que exigir ineludiblemente los datos imprescindibles, en especial la identificación del paciente y del medicamento asignado, la dosis si es variable y todos los datos necesarios en los momentos cruciales del tratamiento. Ante cualquier duda que se plantee, por mínima que sea, es necesario contactar con el investigador y aclararla antes de proceder a la dispensación.

Otra ayuda importante para asegurar el rigor y la calidad de la dispensación son unos impresos de registro bien diseñados, porque recuerdan los aspectos que se deben verificar y los datos a consignar en cada caso, tanto en la entrega de las muestras como en las devoluciones de la medicación sobrante por parte de los pacientes. Precisamente por esta necesidad de adaptación a las condiciones de dispensación de cada ensayo, es difícil definir normas concretas en cuanto a los impresos de registro, pero hay un aspecto general que conviene comentar. Se trata de la necesidad de combinar la seguridad de la dispensación con la exigencia de confidencialidad respecto a la identidad de los pacientes. Por ello, si bien para dispensar con seguridad nunca se debe omitir el nombre completo del paciente, es necesario recordar que en las copias que se entreguen al monitor el nombre debe suprimirse siempre, dejando únicamente el número de referencia y las iniciales.

El farmacéutico debe pensar también en evitar cualquier posibilidad de error en la utilización de los medicamentos de ensayo una vez dispensados. A modo de ejemplo, en caso de un ensayo clínico en el que participan pacientes ingresados, conviene anotar el nombre del paciente en cada envase o incluir la medicación en una caja o sobre a su nombre.

También es conveniente proporcionar toda la información necesaria sobre la conservación y administración de los medicamentos del ensayo, tanto al personal de enfermería como a los pacientes. Aunque esta información deba darla el investigador y aunque habitualmente lo haga, la práctica enseña que vale más repetirla que dejar abierta la posibilidad de que se omita.

La devolución de las muestras al promotor

De igual modo que el Servicio de Farmacia firma un acuse de recibo por cada envío de muestras de ensayo que recibe, cuando se efectúa una devolución es preciso recabar la confirmación de su recepción por el promotor. Para ello, las devoluciones deben acompañarse del impreso correspondiente, que incluya el título del ensayo y su código de referencia, la medicación devuelta y el motivo de la devolución (finalización del ensayo, caducidad, etc.), la firma del farmacéutico y el sello del Servicio de Farmacia, un apartado para el acuse de recibo por parte del promotor, así como la indicación de que debe devolver una copia debidamente cumplimentada.

En ocasiones, una vez que las muestras sobrantes o devueltas por los pacientes han sido verificadas por el monitor, se acuerda con el promotor que el Servicio de Farmacia proceda a su destrucción por incineración, en lugar de devolverlas. En este caso el farmacéutico debe confeccionar un impreso en el que indique la referencia del ensayo, la medicación a destruir y la empresa que se encargará de ello, y recabar un certificado de la misma, que indique que las muestras han sido efectivamente incineradas.

La colaboración en el seguimiento de los ensayos clínicos

Generalmente el monitor del ensayo clínico recaba del Servicio de Farmacia los datos concretos sobre la dispensación de las muestras a cada paciente y sobre la medicación devuelta tras cada período de tratamiento. Con esta información confirma los datos consignados por el investigador. En estos casos basta con entregar una copia de los impresos de registro de dispensación

y, cuando sea necesario, su comprobación con las prescripciones médicas.

Por otra parte, el Servicio de Farmacia puede colaborar de forma muy eficaz con el CEIC del centro en el seguimiento de los ensayos clínicos, comunicando el inicio y el final de la dispensación de las muestras de ensayo, informando periódicamente del número de pacientes incluidos en cada uno de ellos y notificando las incidencias puntuales que detecta, como por ejemplo la retirada de pacientes del ensayo o la aparición de reacciones adversas que motiven la apertura del código de distribución aleatoria.

La legislación vigente prevé que el Comité reciba esta información de los promotores y los investigadores, mediante la notificación del inicio y el final de cada ensayo en el hospital, la comunicación de las reacciones adversas y el envío del informe final sobre los resultados de cada ensayo clínico. Sin embargo estos cauces de información no son siempre tan operativos como sería de desear, lo que aumenta la utilidad de la información procedente del Servicio de Farmacia.

Conclusiones

1. Para asegurar la calidad del control de las muestras de ensayo es necesario trabajar de forma meti-

culosa. Incluso los detalles que parecen nimios pueden tener mucha trascendencia en casos concretos e influir decisivamente en la realización correcta de un ensayo y en la garantía de seguridad para los pacientes.

2. La aportación fundamental del farmacéutico al correcto desarrollo de los ensayos clínicos y la esencia misma de su participación en ellos es una actuación rigurosa en la dispensación de las muestras.
3. Para garantizar la calidad de la dispensación en un ensayo, es esencial colaborar con los investigadores, tanto en la elaboración de las normas de dispensación como en el cumplimiento de los acuerdos adoptados sobre los datos imprescindibles que deben figurar en las prescripciones.
4. Siempre es necesaria alguna forma de colaboración entre el Servicio de Farmacia y el monitor para definir las normas de dispensación y el diseño de los impresos de registro.
5. Por último es necesario potenciar, junto con el promotor, la planificación por mutuo acuerdo del suministro y devolución de las muestras de ensayo, para hacerla compatible con las limitaciones del espacio disponible.

M^a Ignacia Ferrer Salvans. *Servicio de Farmacia. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge.*

Premio Friedrich Hartmut Dost

En memoria del Profesor Friedrich Hartmut Dost, uno de los fundadores de la farmacocinética, la *Sociedad Alemana de Farmacología Clínica y Terapéutica* convoca cada dos años un concurso destinado a premiar la labor de un investigador europeo en el campo de la Farmacología Clínica. Las normas para optar al premio, que está dotado con 15.000 marcos, se pueden solicitar al Secretario de la Sociedad (Dr B Rosenkranz, Hoechst AG, Clinical Pharmacology, Building H 840, D-65926 Frankfurt/M, Alemania). El plazo para presentar candidaturas finaliza el 31 de marzo de 1996.

Consejo editorial: Diego Gracia (Director), Joan-Ramon Laporte (Jefe de Redacción), Carles Vallvé (Secretario), Antonio Carcas, Xavier Carné, Joan Costa, Francisco de Abajo, José Antonio Durán, Magí Farré, Javier Galiana, Fernando García Alonso, Ángela Idoipe, Antonio Portolés, Carlos Romeo, Emilio Sanz, M^a Antonia Serrano, Joan-Antoni Vallès.

Comité de redacción: Xavier Carné, Fernando García Alonso, Joan-Ramon Laporte, M^a Antonia Serrano, Carles Vallvé.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica
ISSN 1131-8910
Dep. Legal B-4772-1995

Servicio de Farmacología Clínica
CSU Vall d'Hebron
08035 Barcelona

Tel.: 934 28 3029
Fax: 934 89 4109
Suscripción: 1.300 ptas al año

El Boletín *ICB* es editado trimestralmente por la Sociedad Española de Farmacología Clínica gracias a una ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo. Además, las siguientes instituciones contribuyen a su publicación. Alcon-Iberhis, Almirall, Asta, Bayer, Boehringer Ingelheim, Ciba-Geigy, Esteve, Faes, Ferrer, Glaxo, Grifols, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Otsuka, Prodes, Roche, Rovi, Sandoz, Sanofi, Searle, Serono, SmithKline Beecham, Uriach, Vita, Zambon y Zeneca. Los artículos y notas publicados en *ICB* no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.