



CAPACITAR

AÇÕES DE FORMAÇÃO
E BENCHMARKING

AICIB | AGÊNCIA DE
INVESTIGAÇÃO
CLÍNICA
E INOVAÇÃO
BIOMÉDICA

Circuito do medicamento experimental dentro da unidade de saúde: Diferentes modelos

Francisco Machado/Farmacêutico
ULS de Coimbra

Índice

- Missão e Objetivos
- Organização
- Documentação
- Dados
- “Findings”

Missão e Objetivos

Missão

Garantir que o sujeito de ensaio aceda ao medicamento e outros produtos farmacêuticos experimentais em condições de segurança, eficácia e eficiência, de acordo com as Good Clinical Practice (GCP's) e o protocolo de estudo.

Objetivos

Aumentar a segurança e adesão à terapêutica do sujeito de ensaio clínico;
Monitorizar todo o circuito do medicamento de ensaio clínico, bem como dos dispositivos médicos;
Utilização conscienciosa dos recursos hospitalares;

Organização

Equipas:

- Dedicadas

 - Nos HUC -90% dos ensaios

- Não dedicadas

 - Nos polos (HG e HP)

Estrutura dedicada e com acesso controlado

- Espaço

- Equipamentos

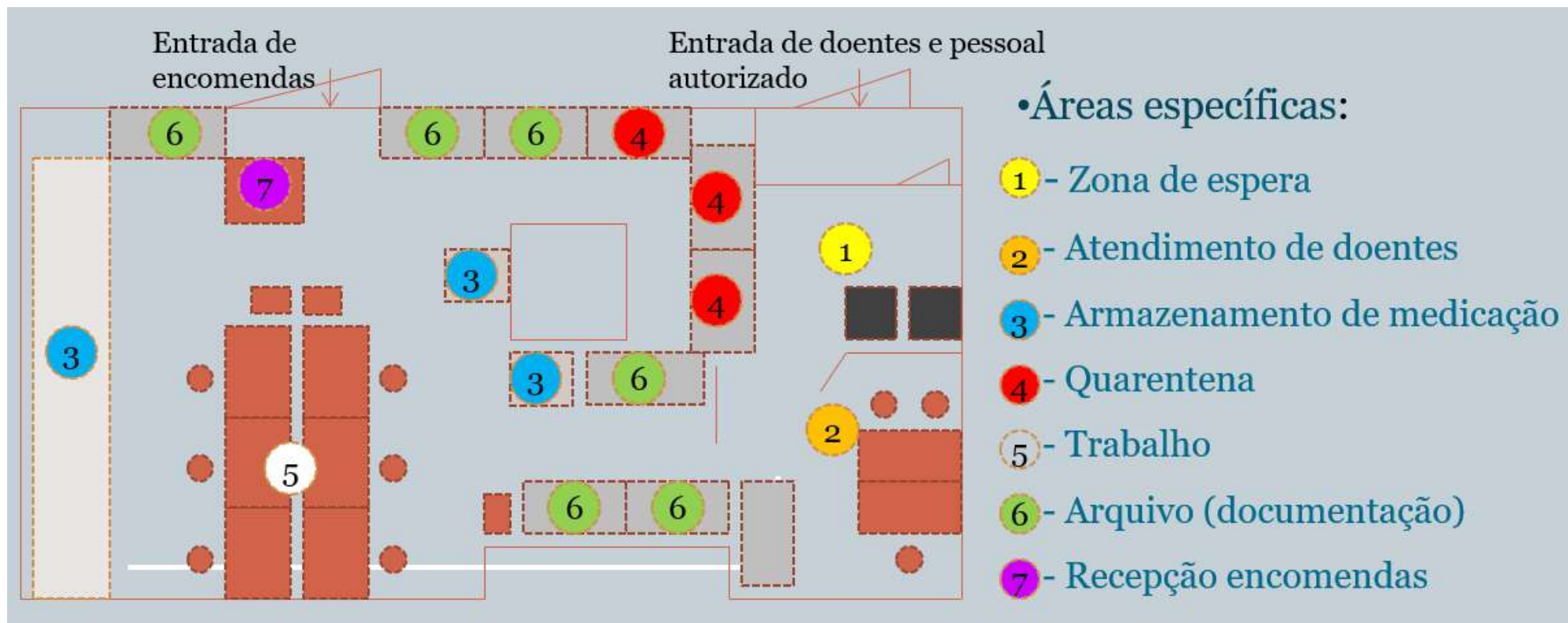
- Documentos

Diferentes unidades (HUC, HG e HP)

Diferentes tipos de complexidade

Organização

Espaço e sua organização



Organização

Área de Armazenamento - Armários para medicação



Organização

Imagens áreas de Frio



Organização

Imagens das áreas de trabalho-Quarentena



Organização

Imagens das áreas de trabalho

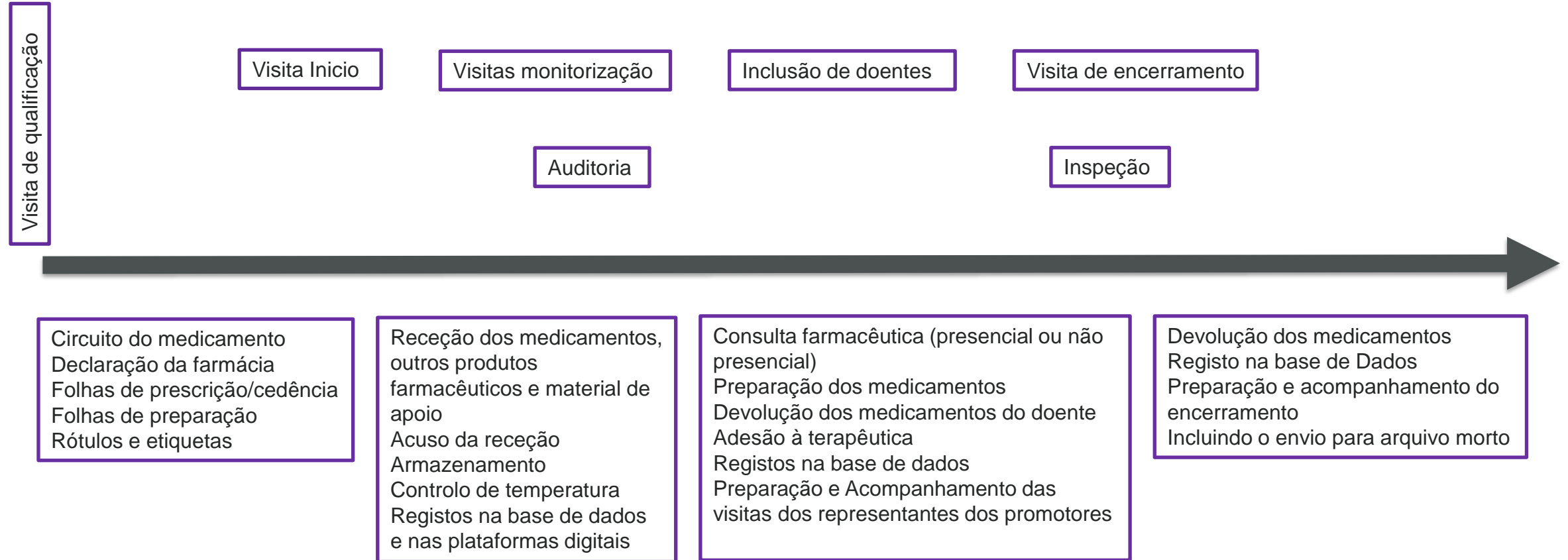


Área de atendimento de doentes - consulta farmacêutica



Organização

Etapas do ensaio na instituição



Organização

Procedimentos/Funções

- Folhas de prescrição/ preparação e procedimentos (elaboração, verificação e validação),
- Controlo e Gestão dos medicamentos de ensaio: prazos de Validade; stock da farmácia e kits dispensados, etc.
- Atendimento do sujeito de ensaio,
 - Preparação dos medicamentos;
 - Dispensa dos medicamentos e dispositivos médicos ao sujeito de ensaio;
 - Recolha dos medicamentos cedidos na consulta anterior;
 - Verificação da adesão à terapêutica;
- Dar resposta à correspondência: Correio eletrónico, etc,
- Preenchimento das Bases de dados e plataformas eletrónicas
- Preparação e acompanhamento das visitas, reuniões com os promotores, CRO's, etc.









Organização

Procedimentos/Funções

- Receção dos medicamentos e dispositivos médicos;
- Temperaturas (download dos ficheiros e notas ao arquivo);
- Armazenamento dos medicamentos e dispositivos médicos;
- Registos e controlo de temperatura/humidade;
- Calibração e manutenção de equipamentos;
- Reembalagem;
- Reetiquetagem;
- Devolução ao promotor/destruição local;
- Acidentes: corte de corrente, incêndio, inundações;
- Base de localização da documentação e medicamentos.

Documentação

Masters

-  temperaturas transporte protocolo xxxxxxxx
-  ECIM-35.00 Registo de Alteração de Documentos dos Ensaios Clínicos
-  MASTER_Etiquetas impressora zebra (50-25)XXXXXXXX
-  MASTER_Etiquetas impressora zebra (50-25)XXXXXXXX
-  MASTER_Folha_preparação_Protocolo XXXXXX
-  Master_presc_ced_dev_XXXXXXXX
-  Master_Procedimentos XXXXXXXX
-  Master_ZEBRA_etiquetas

Documentação

Templates

Serviço de Farmácia Hospitalar da ULSCoimbra
Preparação de medicamentos
Ensaio clínico – Protocolo n.º
 Centro do estudo: Serviço de
 Investigador Principal:

Serviço de Farmácia Hospitalar da ULSCoimbra
Prescrição, Cedência e Devolução de medicamentos
Ensaio clínico –
 Centro do estudo:
 Investigador Principal:

Nome: _____ Iniciais: ____ (1.º, 2.º e último nome)
 N.º P.U.: _____ Sexo: F M Data de nascimento: ___/___/___
 Peso: _____ Kg Altura: _____ cm Superfície corporal: _____ m²
 N.º de Random. _____ N.º do doente: _____ Data de início de estudo: ___/___/___

Plano de tratamentos

Visita					
Data	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___

Medicação de Ensaio Prescrita

Data da Próxima consulta: ___/___/___

Medicamento	Emb. N.º	Dose	Freq.	Via de admin.	Data	Médico (Ass. e mec.)

Medicação de ensaio cedida

Medicamento	Emb. N.º	N.º unid.	Data	Farmacêutico (Ass. e mec.)	Dupla verificação	Recebido (Ass.)
Lote: _____ PV: ___/___/___						

História Medicamentosa

Medicamento	Posologia	Data de início	Data de fim

Medicação de ensaio devolvida

Medicamento	Emb. N.º	N.º Unidades	Data de cedência	Data de devolução	Farmacêutico (Ass. e mec.)

Observações:

Nome: _____ Iniciais: _____
 N.º P.U.: _____ Sexo: F M Data de nascimento: ___/___/___
 Peso: _____ Kg Altura: _____ cm Superfície corporal: _____ m² (DuBois e DuBois)
 N.º de Randomização _____ N.º do doente: _____ Data de início de estudo: ___/___/___

Plano de tratamentos:

Ciclo	1	2	3	4	5
Data	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
Visita	6	7	8	9	
Data	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___

Medicação de ensaio preparada/cedida:

Medicamento	Dose	Vol.	N.º emb.	Data / Hora	Farmacêutico (ass. e mec.)	Confirmação (ass. e mec.)
Lote: _____ PV: ___/___/___						
Lote: _____ PV: ___/___/___						
Lote: _____ PV: ___/___/___						
Lote: _____ PV: ___/___/___						
Lote: _____ PV: ___/___/___						
Lote: _____ PV: ___/___/___	NA		NA			

Medicação de ensaio devolvida

Medicamento	Emb. N.º	N.º de unid. devolvidas	Data de cedência	Data de devolução	Farmacêutico (Ass. e mec.)
Lote: _____ PV: ___/___/___					

Documentação

Templates

Protocolo	Fase	N.º doentes contratados	Serviço	Investigador principal	Documentação	Medicamento	Localização do medicamento
Ensaios Clínicos HG	NA	NA	NA	NA	Arm.4 - Prat.1	NA	NA
Cardiologia							
140	III	28	Card		Arm. 1 - Prat. 2	Blancos (S...), Placebo	Câmara frigorífica
						Malas térmicas	Armário 8 - Prat. 1
						Sacos de transporte, termoacumuladores, fita amarela	Col.1.3. - Gav. 1
201 (VE)	III	12	Card	Pro Mo	Arm.1 - Prat.1	Ev... mg/Placebo	Câmara frigorífica
						Sacos de transporte	Armário 8 - Prat. 2
201 (a)-AN	III	14	Card	Pro Mo	Arm1 - Prat. 1	O... mg/ml/Placebo	Câmara frigorífica
700 (LIE) 003			Card	Pe	Arm. 1 - Prat. 2	J... (Mivexian) 25 mg/ placebo comp	Col 2.3 - Gav. 7
700 (LIE) 002	III		Card	Pro Mo	Arm. 1 - Prat. 3	Mi... ou Ap...	
A01 (SO)	III	2/ano	Card	Dr...stro	Arm. 1 - Prat. 2	Sot...	

Documentação

Templates

	Visita de Seleção/Qualificação	IMA-17.00 mar/2019 Ensaio Clínico Próxima Revisão: Mês/Ano
Setor de Ensaio Clínico do Serviço de Farmácia Hospitalar do CHUC		Página 1 de 2

Identificação do Ensaio Clínico	
Ensaio Clínico:	Centro de Investigação:
Investigador Principal:	Promotor/ CRA:
Data:	
Monitor (nome):	Farmacêutico SEC
Assinatura:	Nome:
Questões do promotor/CRA	
Documentos Solicitados pelopromotor/CRA	
CV:	
Certificados BPC:	
Informação do funcionamento SEC	
Registo do circuito do ME em folha excel	
Formulário prescrição, cedência, devolução	
Formulário preparação (se aplicável)	
Etiquetas e Rótulos (se aplicável)	
Pharmacy File	
COV presencial e Pharmacy file identificado com data de encerramento e tempo de arquivo	
Registos de temperatura	
Devolução kits usados , não usados e vazios responsabilidade do promotor	
Materiais clínicos (sol. Injectáveis, filtros,...) fornecidos pelo promotor ou stock disponível dos Serviços Farmacêuticos	
Ensaio Clínico polos HG e HP informar e solicitar que a caixa de transporte da medicação seja a mesma para enviar os ME para o respectivo polo.	

Serviço de Farmácia Hospitalar da [ULS.Coimbra](#)
Procedimentos
Ensaio clínico
 Centro do estudo: **Serviço de**
 Investigador Principal:

PROCEDIMENTOS

Promotor	
Contactos do Monitor/a	Tel: Tlm: Email:
Centro de ensaio nº	
Contactos do centro de investigação	Ext: Email:
Médicos prescritores	(NOME) Tel: Fax: Tlm: Email:

Protocolo nº _____ Promotor: _____

MEDICAÇÃO DE ENSAIO	
Randomização (atribuição do braço de tratamento)	IVRS/IWRS: - Pelo médico / coordenador do estudo - Pelo farmacêutico - Confirmação por fax para a farmácia - Confirmação por e-mail para a farmácia Sem IVRS/IWRS Outro _____
Atribuição da medicação de ensaio	IVRS/IWRS: - Pelo médico / coordenador do estudo - Pelo farmacêutico - Confirmação por fax para a farmácia - Confirmação por e-mail para a farmácia Sem IVRS/IWRS Outro _____ Não aplicável (NA)
Confirmação da medicação de ensaio a ceder	IVRS Tel: IWRS - Confirmação por fax para a farmácia - Confirmação por e-mail para a farmácia Não aplicável (NA)
Consulta farmacêutica	Dispensa da nova medicação Recolha da medicação anterior Cálculo da taxa de adesão Informação ao doente Outro _____ Registo da dispensa da medicação na folha de prescrição Transcrever o registo da folha de prescrição para a folha Excel do circuito do ME do SEC.
Preparação da medicação	Câmara de fluxo laminar vertical (Unidade de preparação de citotóxicos) Câmara de fluxo laminar horizontal (Unidade de preparação de misturas endovenosas) Não aplicável Procedimento de Preparação:

Stocks	
Recepção	<ul style="list-style-type: none"> Parar monitor de temperatura de transporte Verificar alarme Fazer o download do monitor de temperatura para a pasta de ensaio Imprimir gráfico da temperatura de transporte e arquivar. Verificação da encomenda com base na guia de remessa Datar, colocar hora da recepção, assinar e arquivar no dossier do estudo Verificação dos certificados de libertação de lote. Armazenamento da medicação 2-8° C TA Acusar a recepção da medicação pelo sistema IRT do ensaio Confirmação por fax para a farmácia Confirmação por e-mail para a farmácia Registo da entrada da medicação na base de dados de Excel Registo da entrada da medicação em formulário próprio (INVENTORY/DISPENSING LOG)
Devolução	Devolução ao promotor Incinerado localmente Incinerado após utilização (circuito de destruição aprovado) Guardar cartonagens para devolução
Reposição	Reposição Automática Dar saída no sistema IWRS Contactar monitor
Desvios de temperatura	Manter medicação nas condições de temperatura adequadas com rótulo QUARENTENA, separada da restante medicação

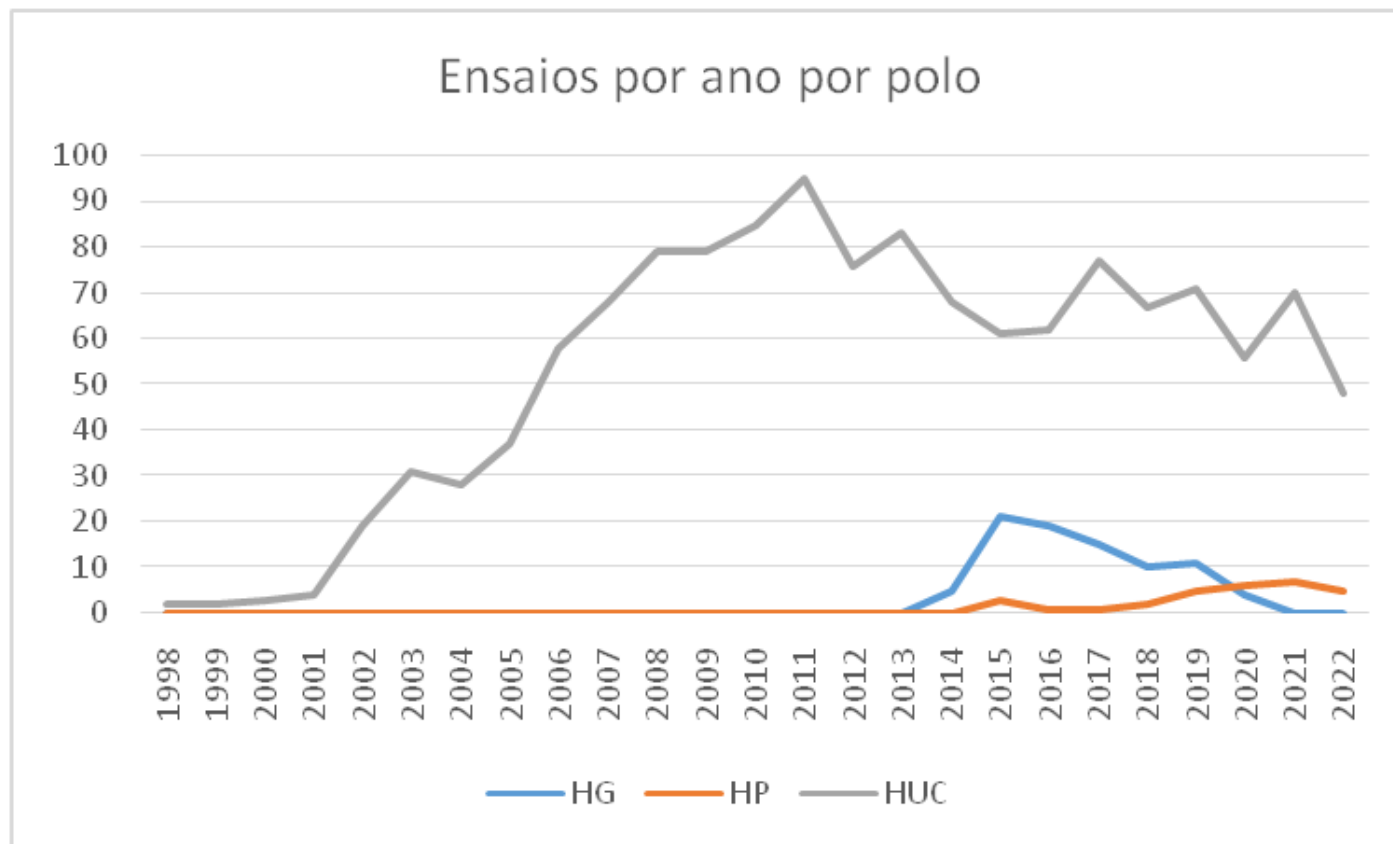
Documentação

Template da Bases de dados

The screenshot shows an Excel spreadsheet with a data table. The columns are labeled as follows: A: Serviço, B: Protocolo, C: Código, D: Descrição, E: Embalagem nº, F: Frasco nº, G: Nº unidades, H: Lote, I: Prazo validade, J: Certificado. The data rows contain various medical and pharmaceutical records, including details like 'Catálago', 'ABIM79 (EMF+HAGE) - Etenosé', 'HUC0046', 'Epilimona 25 mg Comp', 'NA', 'NA', '72', '07-082128', and '30-06-2012'.

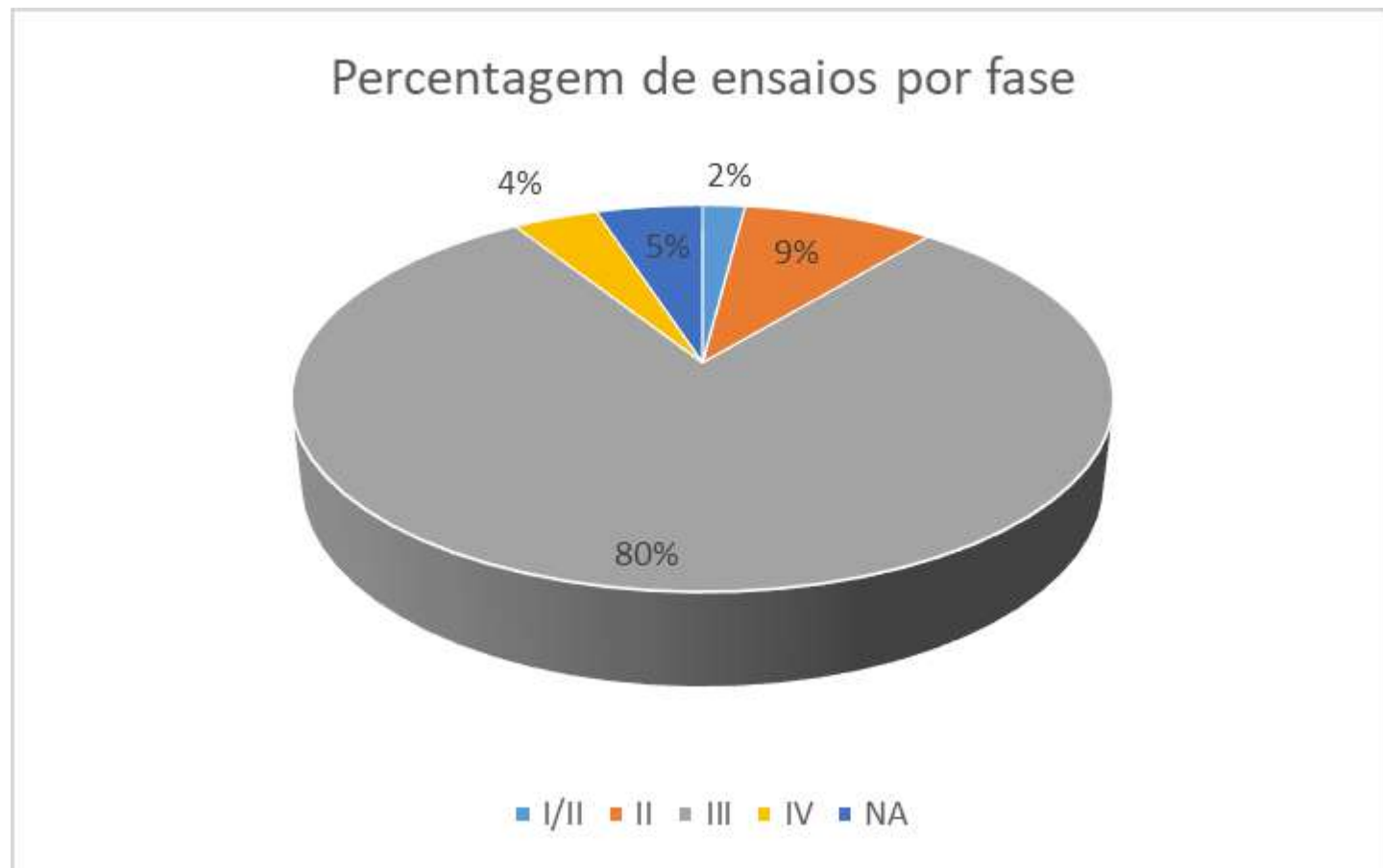
Serviço	#N/D	Data de Preparação	NA
Protocolo	#N/D	Data de cedência	NA
Código	HG10001	Mec Quem cedeu/ preparou	NA
Descrição	#N/D	Quem cedeu/ preparou	#REF!
Embalagem número	100845	Mec Quem confirmou	NA
Frasco número	#N/D	Quem confirmou	#N/D
Nº unidades	#N/D	Data de administração	NA
Lote	Unknown	Data de devolução	NA
Prazo validade	30/09/2011	Unidades devolvidas	2 ampolas por usar
Certificado libertação lote	Sim	Mec Quem devolveu	NA
Data de recepção	04/05/2011	Quem devolveu	#N/D
Número de remessa	10048	Taxa de adesão	NA
IRT	06/05/2011	Observações	PV expirado
Controlo de temperatura	Não	Localização	Devolvido ao promotor
Mec Quem recebeu	7106	Data monitorização ou devolução/incineração	14/11/2011
Quem Recebeu	#N/D	Custo unitário	#REF!
Doente número	NA	Custo por embalagem	5 769,00 €
Iniciais Doente	NA	Fechado	Sim

Dados



Dados

Distribuição 2022



Dados

	Nº de ensaios
Participamos em (1998-2022)	565
Número de doentes que participaram em ensaios (1998-2022)	4613
Centros de ensaio CHUC	55
Nº de centros que participaram no HG (2014-2022)	6
Nº de centros que participaram no HP (2015-2022)	10
Nº de centros que participaram no HUC (1998-2022)	39

Findings

Soluções/ “Findings” Circuito medicamento experimental

Sub-tópico	Descrição do problema	Notas para melhoria
Circuito e registo	Circuito do produto investigacional e registos com deficiências.	Procedimentos, definir as funções da equipa,
Monitorização da Temperatura	Cuidados na medição da temperatura do frio. Os data loggers não devem estar próximos na porta, devem ser parados quando são retirados do frio para extração dos dados.	Procedimentos (é necessário a interação com o serviço de instalação e equipamentos) – se podemos ou não ter controlo centralizado, certificar os data loggers, etc.
Rastreabilidade	Deficiências na atualização de documentação fonte que dificultam a rastreabilidade do medicamento experimental.	Preenchimento da documentação no momento da realização da atividade por quem executou esse atividade.
Receção do medicamento experimental	Importância do acuso de receção do medicamento experimental no sistema atempadamente, requisito ALCOA. Não actualização atempada do IWRS com recepção de shipments de medicação.	Preenchimento da documentação no momento da realização da atividade por quem executou esse actividade, registo da receção nas plataformas digitais, preenchimento da base de dados.
Comunicação	Baixa comunicação entre os serviços farmacêuticos e as equipas clínicas em alguns centros, que impacta significativamente a condução do estudo.	Integração efetiva na equipa de investigação, participação nas visitas inicio...
Obtenção de medicação	Obtenção de medicação a ser fornecida localmente.	É necessário clarificar com a farmácia, antes da assinatura do acordo financeiro os termos relativos à medicação necessária à execução do ensaio e a que o promotor contratualiza não fornecer –será utilizada medicação do stock do Hospital

Findings

Soluções/”Findings” Colaboração da farmácia nas atividades de ensaio

Sub-tópico	Descrição do problema	Sugestões para melhoria
Registos	Dificuldade no envio de documentação entre visitas de monitorização (formulários de contabilidade do fármaco preenchidos; registos de temperatura).	Procedimentos, definir as funções da equipa (definir a periodicidade da recolha dos dados)
Registos: Drug Accountability	Accountability de medicação experimental devolvida pelo doente (muitas vezes apenas feita pelos centros aquando das visitas de monitorização).	Procedimentos, definir as funções da equipa, Consulta farmacêutica, verificação da adesão na presença do doente e no momento da consulta, registo no documento (prescrição/cedência), registo na base de dados, registo da cedência nas plataforma digital. Aconselhar, alertar o doente e a equipa de investigação dos desvios ao protocolo pelo procedimento definido
Registos: Drug Accountability	Falhas no cálculo da compliance dos doentes na medicação experimental e registo nos documentos fonte deste cálculo bem como falhas na partilha desta informação com a equipa medica do estudo / falha e evidencia arquivada dessa partilha (por exemplo falha de arquivo de emails com calculo de compliance enviado pela farmácia para PI, SI, SC – não efetuado ou emails não arquivados para confirmar partilha).	
Rotulagem	Uso de rotulagem local específica para o ensaio clínico que não foi comunicada à CRO/Promotor.	Procedimentos, toda a documentação a utilizar no ensaio deve ser submetida a aprovação prévia.

Findings

Soluções/”Findings” Colaboração da farmácia nas atividades de ensaio

Sub-tópico	Descrição do problema	Sugestões para melhoria
Start-Up	<p>Demora por parte de quase todos os centros na resposta ao e-mail de seleção e no envio da documentação necessária à submissão.</p> <p>Falta de resposta por parte de muitos centros aos diversos FU realizados;</p> <p>a) Demora agravada no envio da declaração dos Serviços Farmacêuticos (SF) e do Circuito do Medicamento (Por norma esta declaração é emitida pelos SF, que sendo um departamento diferente do da investigação clínica por vezes causa constrangimentos na comunicação – Nem sempre temos os contactos mais corretos para esta comunicação; os SF não têm conhecimento da urgência ou não estão cientes da mesma pelo que demoram muito mais a responder.</p> <p>Existência de não conformidades relacionadas com o IMP detetadas em auditorias realizadas por autoridades ou promotores (relacionadas com atividades de distribuição, rotulagem, armazenamento, dispensa, quarentenas, controlo de acessos à farmácia, registos e documentação do IMP no centro).</p> <p>Elaboração do Unblinding Plan nos ensaios em que os serviços farmacêuticos são não ocultos e a restante equipa de investigação oculta.</p>	<p>As visitas de seleção aos serviços farmacêuticos permitem que estes documentos possam ser emitidos atempadamente,</p> <p>Criação dum email dedicado aos ensaios clínicos,</p> <p>Equipas dedicadas ou farmacêuticos alocados aos ensaios clínicos de acordo com complexidade e o número de ensaios,</p>

Organização

Soluções/”Findings” Garantia da Qualidade

Sub-tópico	Descrição do problema	Sugestões para melhoria
SOP's	<p>Utilização de logs alternativos aos do Centro de Ensaio.</p> <p>Falta de SOP's internas; a existirem, normalmente não são acessíveis ou conhecidas pelas CRO's/Promotores e às vezes só são dadas a conhecer durante auditorias/inspeções.</p> <p>Grande parte das farmácia de ensaios não fazem preparação de medicação experimental, sendo esta efetuada pelos técnicos de preparação do hospital; como equipa é bastante grande não é possível a delegação e treino nos formulários de cada ensaio clínico – assim, usualmente as instruções de preparação são resumidas ao técnico de preparação pelo farmacêutico do ensaio e o técnico faz a preparação.</p> <p>Controlo de acessos ao ME por profissionais autorizados e delegados apresenta falhas em muitos dos centros que conduzem ensaios clínicos.</p>	<p>Os log's produzidos no centro para cada ensaio tem de ser aprovados previamente ao início do ensaio,</p> <p>O acesso à área dos ensaios deve ser restrito aos profissionais autorizados.</p>
Todas as fases do EC	<p>Inconsistências constantes nas equipas (alocação de equipas) e conseqüentemente documentação. Falta de profissionais dedicados às actividades de IC.</p> <p>Muita dificuldade no agendamento de visitas de monitorização início, close out, etc. aos serviços farmacêuticos.</p> <p>Monitorização remota, incluindo envio de documentação atempadamente para os monitores. Dificuldade no entendimento do modelo de monitorização remota e no agendamento de visitas de monitorização remotas.</p>	<p>Mais farmacêuticos alocados aos ensaios clínicos</p> <p>As monitorizações sejam remotas ou não tem de ser marcadas previamente e atempadamente para que possam ser preparadas adequadamente.</p>

Organização

Soluções/"Findings" cuidados de saúde primários e Geral

Sub-tópico	Descrição do problema	Sugestões para melhoria
Gestão do medicamento experimental	Existem limitações/dificuldades na gestão do medicamento experimental nas unidades de cuidados de saúde primários. O circuito do medicamento em Ensaio clínico envolvendo os cuidados de saúde primários tem de ser trabalhado/melhorado.	A constituição das ULS pode ajudar a ultrapassar estas dificuldades, analisar o circuito do doente e do medicamento perceber onde estão os constrangimentos e apontar soluções.
Partilha de experiências entre profissionais	Incentivar a troca/partilha de experiências entre os diferentes farmacêuticos a trabalhar em IC, encontros anuais, partilha de aprendizagens e boas práticas. Isso poderia aplicar-se à Enfermagem, bem como aos Coordenadores de Estudo e Investigadores Principais.	Facilitar a comunicação entre os profissionais dos diferentes centros, quebrar as barreiras comunicacionais
Formação	Falta de formação específica em Investigação Clínica da equipa em Centros com menos estudos/ experiência. Necessidade de formação contínua em IC e BPC .	Promoção de cursos em investigação clínica, sensibilizar para a importância da investigação clínica e a qualidade dessa investigação, qualidade dos dados



Obrigado

fmachado@ulscoimbra.min-saúde.pt

ensaiosclinicos@ulscoimbra.min-sude.pt