



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

## Assessment of the quality of sample labelling for clinical research

### Evaluación de la calidad del etiquetado de muestras para investigación clínica

Pablo Pérez-Huertas<sup>1</sup>, María Tordera-Baviera<sup>1</sup>, Concepción Martínez-Nieto<sup>2</sup>,  
Natalia Benito-Zazo<sup>1</sup>, Ana García-Robles<sup>1</sup> and José Luis Poveda-Andrés<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Service, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. <sup>2</sup>Pharmacy Service, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

**Abstract**

**Objective:** To assess the quality of the labels for clinical trial samples through current regulations, and to analyze its potential correlation with the specific characteristics of each sample.

**Method:** A transversal multicenter study where the clinical trial samples from two third level hospitals were analyzed. The eleven items from Directive 2003/94/EC, as well as the name of the clinical trial and the dose on the label cover, were considered variables for labelling quality. The influence of the characteristics of each sample on labelling quality was also analyzed.

**Outcome:** The study included 503 samples from 220 clinical trials. The mean quality of labelling, understood as the proportion of items from Appendix 13, was of 91.9%. Out of these, 6.6% did not include the name of the sample in the outer face of the label, while in 9.7% the dose was missing. The samples with clinical trial-type samples presented a higher quality ( $p < 0.049$ ), blinding reduced their quality ( $p = 0.017$ ), and identification by kit number or by patient increased it ( $p < 0.01$ ). The promoter was the variable which introduced the highest variability into the analysis.

**Conclusions:** The mean quality of labelling is adequate in the majority of clinical trial samples. The lack of essential information in some samples, such as the clinical trial code and the period of validity, is alarming and might be the potential source for dispensing or administration errors.

**Resumen**

**Objetivo:** Evaluar la calidad de las etiquetas de muestras para ensayos clínicos mediante la normativa vigente y analizar su posible correlación con las características específicas de cada muestra.

**Método:** Estudio transversal multicéntrico en el que se analizaron las muestras de ensayos clínicos de dos hospitales de tercer nivel. Se estudió la presencia de los once ítems de la Directiva 2003/94/CE, el nombre del ensayo y la dosis en la portada de la etiqueta como variables de calidad del etiquetado. Se analizó la influencia de las características propias de la muestra con la calidad del etiquetado.

**Resultado:** Se analizaron un total de 503 muestras de 220 ensayos. La calidad media del etiquetado, entendido como el porcentaje de ítems del Anexo 13, fue del 91,9%. El 6,6% no contenía el nombre de la muestra en la cara externa de la etiqueta, mientras que a un 9,7% les faltaba la dosis. Las muestras con presentación de tipo ensayo clínico presentaron mayor calidad ( $p < 0,049$ ), el enmascaramiento disminuía la calidad ( $p = 0,017$ ) y la identificación por número de kit o por paciente la aumentaban ( $p < 0,01$ ). La variable promotor fue la que más variabilidad introdujo en el análisis.

**Conclusiones:** La calidad media del etiquetado es adecuada en la mayoría de las muestras del ensayo clínico. Resulta preocupante la ausencia de información esencial, como el código del ensayo clínico y el período de validez, en algunas muestras que pueden ser fuente potencial de errores de dispensación o de administración.

## KEYWORDS

Drug labelling; Clinical trials; Medical errors

Farm Hosp. 2016;40(2):79-89

## PALABRAS CLAVE

Etiqueta de medicamentos; Ensayo clínico; Errores médicos

Farm Hosp. 2016;40(2):79-89

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: perez\_pabhue@gva.es (Pablo Pérez Huertas).

Recibido el 10 de agosto de 2015; aceptado el 25 de enero de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.9753



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:  
Articles published in this journal are licensed with a:  
[Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>  
La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

## Contribution to Scientific Literature

This article studies an uncommon but very significant aspect, such as the quality of labelling within clinical trials. There are no articles published in literature to show the quality and quantity of information available in the label, and its potential relationship with dispensing and administration errors. Therefore, this article represents the first publication about the quality of labelling in clinical research.

## Introduction

Drugs within clinical trials are more complex to dispense and administer than conventional drugs<sup>1</sup>. Besides, the consequences of an error are more dangerous and difficult to detect<sup>1</sup>. In this sense, an increasing number of samples require preparation previous to dispensing / administration in the Hospital Pharmacy, which increases the risk of error<sup>2</sup>. The adequate labelling of samples for clinical research is an essential aspect to prevent medication errors, either by patients or by healthcare professionals<sup>3,4,5</sup>. Therefore, labels must contain as much information as possible in a clear and concise way, and ensuring an easy search and transmission of information.

The difficulty for patients at the time of looking for information is added up to this higher complexity. Patients won't be able to access their usual means of communication, such as their GP or the community pharmacist. They can only find answers to their doubts if these are collected in the Information Sheet for Patients, or by contacting the Principal Investigator, or the Clinical Trial Unit at the Hospital Pharmacy where they collect their medication. Thus, the label of the clinical trial sample itself becomes their immediate source of information, and sometimes the only one available.

For a medication under clinical research to reach patients, approval must be requested to the regulatory agencies. Among all the information that the pharmaceutical company must send, there is a copy of the label that will be attached to the drug<sup>1</sup>. According to Appendix 13 of Directive 2003/94/EC, this label must include up to 11 items (Table 1) in order to meet this regulation. However, the directive also states that any of these items can be omitted, as long as this is adequately justified. This statement is an open door for manufacturers to reduce the information available in the labels, without failing to meet the regulation. An example of justification mentioned by the Directive is the management through a central electronic system of randomization (IVRS or IWRS). The IVRS/IWRS is an interactive voice answer system via telephone or on-line, used to control the telematic management of clinical trials, such as stock management or patient randomization.

One of the aspects which create a major barrier both for patients and for healthcare professionals is the blin-

ding of the study drugs<sup>1</sup>. In order to identify adequately the drug during dispensing, it is essential that the most important information, such as the medication name and dose, appear on the label cover, that is to say, in the most external face of the label. These two significant pieces of data can be omitted to a higher extent in blind samples, therefore increasing the likelihood of dispensing errors.

The primary objective of this study is to assess the quality of labelling for clinical trial samples, understood as the proportion of Appendix 13 items present on the sample label, and the proportion of samples with the number and dose on its outer labelling. Besides, we intended to analyze the impact of the characteristics of each sample on said quality. As secondary objectives, we intended to study the relationship between label quality and management through an IVRS/IWRS system, and the relationship between sample blinding and the presence of the name and dose of the sample on the label cover.

## Methods

A transversal multicenter study analyzing the quality of labelling for clinical research samples in the Clinical Trial Units of the *Hospital Universitario y Politécnico La Fe* and the *Hospital La Princesa* in Madrid. Data were collected since January, 1<sup>st</sup> until January, 31<sup>st</sup>, 2013, in both hospitals. The inclusion criteria were that the clinical trial they belonged to was still active, and that the sample was present in the unit during the time of the study (Figure 1).

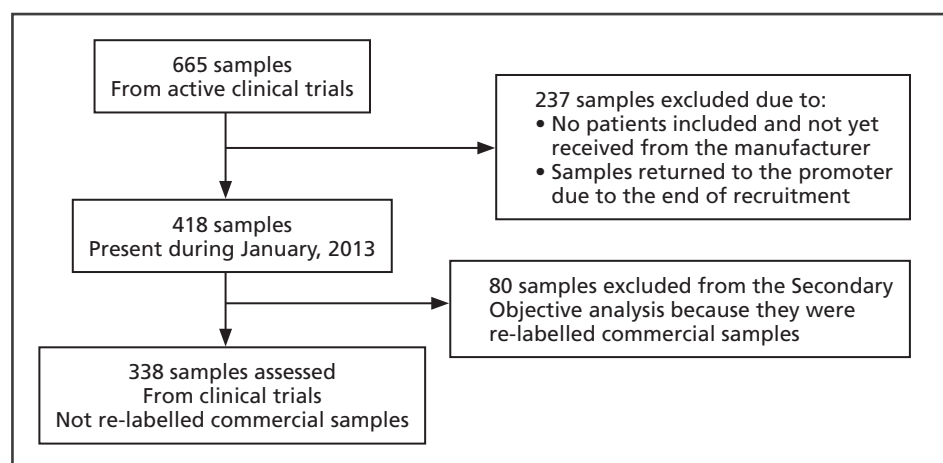
The variables collected were classified into two groups: sample data and labelling quality data. Sample data included: name of the sample, clinical trial it belonged to, promoter, location at the clinical trial storage, type of presentation (clinical trial sample or re-labelled commercial sample), identification (through kit number, randomization number, patient name, or unidentified), blinding, and whether it was managed through a IVRS/IWRS system. In order to determine the quality of labelling, we measured the proportion of items in the Appendix 13 mentioned in Directive 2003/94/EC present at any place in the label (Table 1). Those items split into various different sections were also assessed separately.

On the other hand, the proportion of these items in the primary packaging of the sample was also studied; that is to say, the part of the packaging in direct contact with the medication (blisters, vials, etc.) This part of the study was required because, in some cases, dispensing to patients is conducted after splitting up a package, while preparation in the Pharmacy Unit is always conducted based on this primary packaging.

Besides, data were collected about the number of samples which contained the name of the sample and the dose in the most external face of the label. Given

**Table 1.** Appendix 13 in Directive 2003/94/EC<sup>1</sup>

Item	Description
a)	Name, address and telephone of the promoter, of the research organization by contract, or the investigator.
b)	Pharmaceutical formulation, way of administration, concentration per dosing unit.
c)	Lot number and/or code to identify the contents and the packaging operation.
d)	Reference code of the clinical trial, allowing to identify the clinical trial, the clinical trial center, the investigator, and the promoter, if not mentioned elsewhere.
e)	Number of identification of the study subject / number of treatment and, if relevant, number of visit.
f)	Name of the investigator.
g)	Instructions for use.
h)	"Exclusively for clinical trials."
i)	Storage instructions.
j)	Period of validity.
k)	"Keep out of reach of children."

**Figure 1.** Diagram of sample selection for the study.

that the majority of re-labelled commercial samples are not managed through IVRS/IWRS, it was decided to exclude them from the analysis of secondary objectives, in order to avoid data distortion.

Data collection from samples was conducted by two independent assessment centres. In case of discrepancy, the sample was re-assessed by a third centre. In case of discrepancy in the information about the same sample between both centres, this was also assessed by a third agent. There was an assessment of the quantity of discrepancies for similar samples between both hospitals, in order to measure the degree of subjectivity.

For data collections, a list with the samples recorded in the unit was taken out of the EnsayosPK® program in the case of *La Fe*, and from the official program of clinical trials in the case of *La Princesa*; and a Data Collection Sheet was created. All information was computerized in an Access® database. Statistical analysis was conducted using logistical regression models, with quality as dependent variable, and sample characteristics as independent variables. This analysis was conducted through version 3.1.2 of the R® program.

## Results

In total, 503 samples were analyzed, 429 from the *Hospital La Fe* and 74 from the *Hospital de La Princesa*, from 220 clinical trials and 94 different promoters. Table 2 shows the characteristics of the samples studied. No statistically significant differences were found ( $p=0.378$ ) regarding data collection by the two participating centres for similar samples.

The mean quality of labelling, understood as the proportion of Appendix 13 items, was 91.9%. Table 3 shows the proportions obtained by sections. Those a) and b) items which were not completely present on the label were assessed separately. This way, 6.2% of samples did not include the promoter's name, 10.9% of samples lacked the promoter's address, and 37.8% lacked their telephone number. Regarding samples with an incomplete item b), 0.2% lacked the pharmaceutical formulation, 0.8% lacked the way of administration, and 0.2% the number of units. From the 503 samples studied, 6.6% did not include the name of the sample on the outer face of the label, while 9.7% lacked the

dose. Besides, there were 5.8% of samples which did not include either the name of the sample or its dose.

Due to the limited number of cases for some variables studied, a variable called Quality Summary was created, represented by the mean proportion of presence of the 11 items in Appendix 13, in order to measure the influence of sample characteristics upon labelling quality. As can be observed in Table 4, the clinical trial-type presentation increases quality to a significant extent ( $p=0.049$ ), blinding reduces quality ( $p=0.017$ ), and identification by kit number or by patient increases the quality of the label ( $p<0.001$  and  $p=0.003$ ). Besides, the influence of these characteristics of the sample on Appendix 13 items was studied on the samples with label during primary packaging (Table 5). In this case, only the clinical trial-type presentation increased the quality of labelling with statistical significance. On the other hand, the effect of the promoter on label quality was studied, and it was found that this is the factor contributing higher variability to quality.

A 69.6% of those samples with clinical trial presentation were managed through a IVRS/IWRS system. Statistical analysis through logistical regression points out that items b), f), i) and k) are more present when the sample is managed through this system, with statistical significance. On the other hand, it seems that the name and dose are less present on the outer part of the label on IVRS/IWRS samples, though only with statistical significance for dose (Table 6). On the other hand, samples from blinded clinical trials include a lower proportion of information, name of sample and dose, on the label cover (Table 7).

## Discussion

Medication errors have been widely studied during recent years, confirming their importance in number and clinical impact. However, errors associated with drugs in the experimental phase have not been assessed because, being more regulated and individualized, they occur in

**Table 2.** Characteristics of the sample studied

Variable	Categories
Hospital	La Fe: 85.29% Princesa: 14.71%
Presentation	Re-labelled commercial: 22.86% Clinical trial: 77.14%
Identification	Kit: 47.12% Randomization number: 1.39% Patient: 0.99% Unidentified: 50.5%
Blinded	No: 79.13% Yes: 20.87%
IVRS	No: 44.53% Yes: 55.47%

**Table 3.** Quality of labelling by section of the Appendix 13 in Directive 2003/94/EC<sup>1</sup>

Variable	Value
General labelling	
a)	67%
b)	99%
c)	99.8%
d)	92.6%
e)	91.1%
f)	84.1%
g)	95.4%
h)	97.8%
i)	94.4%
j)	99%
k)	90.7%
Primary packaging (if any)	
a)	79.9%
b)	97.1%
c)	98.6%
d)	90.7%
e)	85.6%

**Table 4.** Label quality according to the sample characteristics

Variable	Odds ratio	p-value
Clinical trial-type presentation	1.40	0.049
Management through IVRS/IWRS	1.08	0.625
Blinded sample	0.69	0.017
Identification		
- By kit number	2.97	<0.001
- By randomization number	1.55	0.305
- By patient	5.28	0.003

**Table 5.** Quality of the primary packaging label according to the sample characteristics

Variable	Odds ratio	p-value
Clinical trial-type presentation	4.47	0.001
Management through IVRS/IWRS	0.90	0.812
Blinded sample	2.93	0.131
Identification		
- By kit number	2.98	0.087
- By randomization number	834099	0.992

a lower proportion. Those few studies published reveal that medication errors occur during clinical trials in not inconsiderable proportions<sup>5</sup>. There are even experiences where medication errors have determined the efficacy outcomes of the clinical trial<sup>7</sup> or errors which have caused deaths among the participants<sup>8</sup>.

In a recent study, a Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) was conducted in the area of clinical trials, and it was observed that the processes with the highest risk of error were dispensing and preparation of samples<sup>2</sup>. To prevent errors in the preparation of cytostatic samples for clinical trials, comprehensive automatic systems of traceability have been used from the Clinical Trial Unit and until administration<sup>9</sup>.

The job of labelling analysis is an exclusive responsibility of regulatory agencies before the distribution of the experimental medications. We healthcare professionals have the duty to confirm that the regulations have been fulfilled, and to ensure that the label contains enough quantity and

quality of information to reduce to the minimum any errors in dispensing and administering these medications<sup>10,11</sup>. According to the British Royal Pharmaceutical Society<sup>12</sup>, Hospital Pharmacy Units must ensure that the research sample has enough quality before its initial dispensing. Therefore, it is the duty of all healthcare professionals involved in clinical trials to report to the regulating agencies any labelling with poor quality, even though it meets current regulations.

Though the mean quality of all samples studied has been high, with proportions over 90% in almost all variables, it is surprising to find that some samples lack the essential information for any medication. For example, 7.4% of samples did not include the clinical trial code, or included several different codes, thus causing confusion among the healthcare staff in charge of dispensing similar samples for different clinical trials. A 5.6% did not specify the conditions for drug storage, and therefore patients at home were not sure whether they should keep the medication in the fridge or at room temperature. Besides, 1% did not include something so basic and necessary to ensure the efficacy and safety of a drug as its expiry date. Even though the lack of these items occurred only in a minority of cases, it represents a major source of errors which might reach the patient.

Management through IVRS/IWRS is one of the exceptions based on which the pharmaceutical companies might be not required to provide all the information collected in Appendix 13; so we held the *a priori* hypothesis that these labels would have inferior quality. But on the contrary, these labels present a higher mean quality in statistical terms. However, a trend can be observed, which is not statistically significant, towards the lack of the most important items: clinical trial code and period of validity. There seems to be a clear negative relationship, which is statistically significant, between management through IVRS/IWRS and the quantity of information on the label cover. In another sense, we have demonstrated that the cover of labels for blinded samples presents lower quality. This fact can represent a higher likelihood of errors in dispensing; and therefore, measures should be implemented to avoid them, such as physically separating the blinded samples with different doses.

There are no similar articles published which evaluate the quality of labelling in clinical research samples. In a communication to a Congress by Rabuñal<sup>13</sup>, they studied the adaptation of the information in clinical trial samples to current regulations. In the 204 samples they studied, they obtained very similar proportions to ours for the 11 items included in Appendix 13.

**Table 6.** Influence of management through IVRS/IWRS on the quality of labelling

Variable	Odds ratio	p-value
General labelling		
a)	1.23	0.386
b)	21.26	0.041
c)	6.89	0.239
d)	0.41	0.168
e)	1.82	0.243
f)	2.86	0.002
g)	1.95	0.279
h)	2.29	0.681
i)	4.76	0.029
j)	0.57	0.615
k)	2.53	0.007
Primary packaging (if any)		
a)	3.06	0.032
b)	1.84	0.553
c)	1.79	0.777
d)	0.90	0.926
e)	0.70	0.679
Information on the label cover		
Name of the sample	0.64	0.326
Dose of the sample	0.38	0.021

**Table 7.** Influence of blinding on the quality of labelling

	Not blinded	Blinded	Odds ratio	p-value
Name on the cover	97%	80%	0.12	<0.001
Dose on the cover	93%	78%	0.25	<0.001



In our study, we found that the promoter variable offered a great variability in the statistical analysis. However, the high number of different promoters made it very difficult to find significant differences among them; it would be necessary to increase the sample size in order to draw conclusions. Likewise, a wide multicenter study would be necessary in order to find significant differences in those trends that have been observed, but have shown no statistical significance.

Regarding the study limitations, regardless of the high number of samples studied, it was not possible to achieve enough statistical power to detect significant differences, due to the low number of events in each variable, and the high number of variables studied. On the other hand, even though a double independent assessment of samples was conducted, there is a degree of subjectivity which must be taken into account.

Summing up, the mean quality of labelling is adequate in the majority of clinical trial samples studied. However, there is an alarming lack of essential information, such as clinical trial code and validity period, which could be a potential source of dispensing or administration errors. A higher involvement by healthcare professionals is required, as well as more studies assessing the quality of labelling and its association with medication errors.

## Conflict of interests

The authors hereby declare there is no conflict of interests.

## Bibliography

1. Comisión Europea. Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos en Investigación [Monografía de internet]. 2003 [Citado 10-08-2015]. p. 1–20. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo-13\\_EC.pdf](http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo-13_EC.pdf)
2. Alfaro ER, Sánchez MI, Desongles T, Santos MD. Análisis modal de fallos y efectos aplicado al área de ensayos clínicos. *O.F.I.L.* 2015; 25;3:145-153.
3. Hellier E, Edworthy J, Derbyshire N, Costello A. Considering the impact of medicine label design characteristics on patient safety. *Ergonomics.* 2006;49(5-6):617–30.
4. Vredenburg AG, Zackowitz IB. Drug labeling and its impact on patient safety. *Work.* 2009;33(2):169–74.
5. Bohand X, Simon L, Perrier E, Mullot H, Lefeuvre L, Plotton C. Frequency, types, and potential clinical significance of medication-dispensing errors. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64(1):11–6.
6. Alexander JH, Levy E, Lawrence J, Hanna M, Waclawski AP, Wang J, et al. Documentation of study medication dispensing in a prospective large randomized clinical trial: experiences from the ARIS-TOTLE Trial. *Am Heart J.* 2013;166(3):559–65.
7. Richards CF, Cannon CP. Reducing medication errors: potential benefits of bolus thrombolytic agents. *AcadEmerg Med.* 2000;7(11):1285–9.
8. Sanks RJ. A pharmacy manager's perspective on a serious adverse drug event. *Am J Health Syst Pharm.* 1999;56(9):907–9.
9. De Pedro Ambrosio V, Frias Lopez Carme. Seguridad desde la recepción a la administración de citotóxicos y ensayos clínicos mediante un sistema de trazabilidad integral automatizado. Hospital ParcTauli, Sabadell. 58º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y Encuentro Iberoamericano de Farmacéuticos de Hospital. Málaga, Octubre 2013.
10. Quevedo de Torres A, Pérez Bravo L, FernándezFernández A. Participación del farmacéutico de hospital en la investigación clínica. *Farm Hosp.* 1999;23:24-41.
11. Generalitat . Conselleria de Sanitat. Estudios Clínicos y Observacionales de Productos Farmacéuticos de la Comunitat Valenciana nº 07 [Monografía de internet]. 2011 [Citado 10-08-2015]. p. 1-16. Disponible en: <http://www.san.gva.es/documents/152919/170020/RevistaEstudiClinic07.pdf>
12. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Professional Guidance on Pharmacy Services for Clinical Trials Version 1 [Monografía de internet].2013 [Citado 10-08-2015]. p. 1–19. Disponible en: <http://www.rpharms.com/support-pdfs/professional-guidance--n-pharmacy-services-for-clinical-trials-141013.pdf>
13. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 57 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Comunicaciones científicas [Monografía de internet]. 2012 [Citado 10-08-2015]. p. 88. Disponible en: <http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/documentos/57-congreso/Congreso-SEFH-comunicaciones-2012.pdf>

## Aportación a la literatura científica

El presente artículo estudia un aspecto poco común pero de gran trascendencia, la calidad del etiquetado dentro de los ensayos clínicos. No hay ningún artículo publicado en la literatura que refleje la calidad y cantidad de información disponible en la etiqueta y su posible relación con errores de dispensación y administración. Por tanto, este trabajo supone la primera publicación sobre la calidad del etiquetado en investigación clínica.

## Introducción

Los fármacos que pertenecen a ensayos clínicos son más complejos de dispensar y administrar que los medicamentos convencionales<sup>1</sup>. Además, las consecuencias

de un error son más peligrosas y difíciles de detectar<sup>1</sup>. En este sentido, cada vez más muestras requieren una preparación previa a la dispensación/administración en el servicio de farmacia lo que aumenta el riesgo de error<sup>2</sup>. El etiquetado correcto de las muestras para investigación clínica es un aspecto fundamental para evitar los errores de medicación tanto por parte de los pacientes como de los profesionales sanitarios<sup>3,4,5</sup>. Por ello, en las etiquetas debe aparecer la máxima información posible de una forma clara, concisa y facilitando la búsqueda y transmisión de la información.

A esta mayor complejidad se le suma la dificultad a la hora de buscar información por parte de los pacientes. Éstos no van a poder acceder a los medios habituales de comunicación como su médico de familia o el farmacéutico comunitario. Sólo pueden resolver sus

dudas si están recogidas en la hoja de información al paciente o contactando con el investigador principal o con la unidad de ensayos clínicos del servicio de farmacia hospitalario donde recogen su medicación. De esta forma, la etiqueta de la propia muestra de ensayo clínico se convierte en la fuente de información inmediata y en algunas ocasiones la única disponible.

Para que un medicamento en investigación clínica pueda llegar a los pacientes debe pedir su aprobación a las agencias reguladoras. Entre toda la información que el laboratorio debe enviar se encuentra una copia de la etiqueta que va a llevar adherida el fármaco<sup>1</sup>. Según el Anexo 13 de la Directiva 2003/94/CE, esta etiqueta debe llevar incluidos hasta once ítems (Tabla 1) para cumplir con la normativa. Sin embargo, en la propia directiva especifica que se puede obviar cualquiera de estos ítems siempre y cuando esté debidamente justificado. Esta afirmación es una puerta abierta para que los laboratorios puedan reducir la información disponible en las etiquetas sin que por ello dejen de cumplir con la normativa. En la Directiva se pone como ejemplo de justificación la gestión mediante un sistema electrónico centralizado de aleatorización (IVRS o IWRS). El IVRS/IWRS es un sistema interactivo de respuesta de voz vía telefónica o por web utilizado para controlar gestiones telemáticas de los ensayos clínicos, como la gestión de stocks o la aleatorización de pacientes.

Uno de los aspectos que genera un mayor obstáculo tanto para pacientes como para los profesionales sanitarios es el enmascaramiento de los fármacos a estudio<sup>1</sup>. Para identificar correctamente el fármaco en la dispensación es fundamental que la información más importante como es el nombre del medicamento y la dosis esté presente en la portada de la etiqueta, es decir, en la cara más externa de la etiqueta. Estos dos datos destacables pueden verse obviados en un mayor porcentaje en las muestras enmascaradas, haciéndolas más susceptibles a los errores de dispensación.

El objetivo principal de este estudio es evaluar la calidad del etiquetado de muestras para ensayos clínicos entendido como el porcentaje de ítems del Anexo 13 presentes en la etiqueta de la muestra y el porcentaje de muestras con el nombre y la dosis en el exterior del etiquetado. Además nos planteamos analizar como influían las características propias de cada muestra en dicha calidad. Como objetivos secundarios nos planteamos estudiar la relación entre la calidad de la etiqueta y la gestión mediante un sistema IVRS/IWRS y la relación entre el enmascaramiento de muestras y la presencia de nombre y dosis de la muestra en la portada de la etiqueta.

## Métodos

Estudio transversal multicéntrico en el que se analizó la calidad del etiquetado de las muestras en investigación clínica de la Unidad de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe y del Hospital La Princesa de Madrid. Se recogieron datos desde el 1 de enero hasta el 31 de enero de 2013 en ambos hospitales. Los criterios de inclusión fueron que el ensayo clínico al que perteneciera estuviera activo y que la muestra estuviera presente en la unidad durante el tiempo del estudio (Figura 1).

Las variables recogidas se clasifican en dos grupos: datos de la muestra y datos de calidad del etiquetado. Los datos de la muestra incluyen: nombre de la muestra, ensayo clínico al que pertenece, promotor, ubicación en el almacén de ensayos clínicos, tipo de presentación (muestra de ensayo clínico o comercial reetiquetada), identificación (por número de kit, número de aleatorización, nombre de paciente o sin identificar), enmascaramiento y si está gestionada a través de un sistema IVRS/IWRS. Para determinar la calidad del etiquetado, medimos el porcentaje de ítems del Anexo 13 citados en la Directiva 2003/94/CE presentes en cualquier lugar de la

**Tabla 1.** Anexo 13 de la Directiva 2003/94/EC<sup>1</sup>

Item	Descripción
a)	Nombre, dirección y teléfono del promotor, de la organización de investigación por contrato o del investigador
b)	Forma farmacéutica, vía de administración, concentración por unidad de dosificación
c)	Número de lote y/o código para identificar el contenido y la operación de acondicionamiento
d)	Código de referencia del ensayo que permita identificar al ensayo, el centro de ensayo, investigador, y promotor, si no figura en otro lugar
e)	Número de identificación del sujeto del ensayo/número de tratamiento y si es relevante, número de visita
f)	Nombre del investigador
g)	Instrucciones para el uso
h)	"Exclusivamente para ensayos clínicos"
i)	Condiciones de conservación
j)	Periodo de validez
k)	"Manténgase fuera del alcance de los niños"

etiqueta (Tabla 1). Los ítems compuestos por varios apartados diferentes se evaluaron también por separado.

Por otro lado, se estudió la proporción de estos ítems en el acondicionamiento primario de la muestra, es decir, la parte del envase en contacto directo con el medicamento (blísters, viales, etc.). Se realizó debido a que en algunos casos la dispensación al paciente se realiza tras el fraccionamiento de un envase, mientras que la preparación en farmacia siempre se realiza a partir de este acondicionamiento primario.

Además, se recogió el número de muestras que contenían en la cara más externa de la etiqueta el nombre de la muestra y la dosis. Dado que las muestras comerciales reetiquetadas no se gestionan en su mayoría mediante IVRS/IVRS se decidió excluirlas del análisis de los objetivos secundarios para evitar el falseamiento de los datos.

La recogida de datos de las muestras se realizó por dos evaluadores independientes. Ante una discrepancia la muestra fue reevaluada por un tercero. Ante una discrepancia en la información sobre una misma muestra entre los dos centros se evaluó también por un tercer agente. Se midió la cantidad de discrepancias para muestras similares entre los dos hospitales para medir el grado de subjetividad.

Para la recogida de datos se extrajo del programa EnsayosPK® en el caso de La Fe y el programa oficial de ensayos clínicos en el de La Princesa un listado con las muestras registradas en la unidad y se creó una hoja de recogida de datos. Toda la información se informatizó en una base de datos Access®. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando modelos de regresión logística, siendo la variable dependiente la calidad y las independientes las características de las muestras. Este análisis se realizó mediante el programa R® versión 3.1.2.

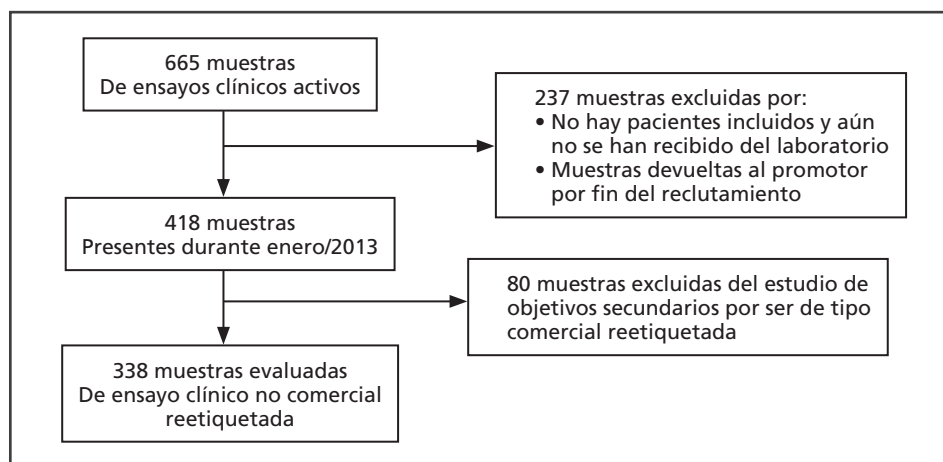
## Resultados

Se analizaron un total de 503 muestras, 429 del Hospital La Fe y 74 del Hospital de La Princesa, pertenecientes a 220 ensayos clínicos y 94 promotores diferentes. En

la Tabla 2 se muestran las características de las muestras a estudio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.378$ ) en cuanto a la recogida de datos por los dos centros participantes para muestras similares.

La calidad media del etiquetado, entendido como el porcentaje de ítems del Anexo 13, fue del 91.9%. En la Tabla 3 se detallan los porcentajes obtenidos por apartados. Los ítems a) y b) que no estaban completamente presentes en la etiqueta se evaluaron por separado. De esta manera, al 6.2% de las muestras no presenta el nombre del promotor, al 10.9% le faltaba la dirección del promotor, y al 37.8% les faltaba el teléfono. Respecto a las muestras que no tenía completo el ítem b), al 0.2% les faltaba la forma farmacéutica, al 0.8% la vía de administración y al 0.2% el número de unidades. De las 503 muestras estudiadas un 6.6% no contenía el nombre de la muestra en la cara externa de la etiqueta, mientras que un 9.7% les faltaba la dosis. Además, había un 5.8% de muestras que no contenían ni nombre de la muestra ni la dosis.

Debido a la escasez de casos para algunas variables estudiadas se creó una variable resumen de la calidad, representada por el porcentaje medio de presencia de los 11 ítems del Anexo 13, para medir la influencia de las características de la muestra sobre la calidad del etiquetado. Como se puede observar en la Tabla 4 la presentación de tipo ensayo clínico aumenta la calidad de manera significativa ( $p = 0.049$ ), el enmascaramiento disminuye la calidad ( $p = 0.017$ ), y la identificación por número de kit o por paciente aumentan la calidad de la etiqueta ( $p < 0.001$  y  $p = 0.003$ ). Además se estudió la influencia de estas características de la muestra sobre los ítems del Anexo 13 en las muestras con etiqueta en el acondicionamiento primario (Tabla 5). En este caso, sólo la presentación de tipo ensayo clínico aumenta la calidad del etiquetado con significación estadística. Por otro lado, se estudió el efecto del promotor sobre la calidad de la etiqueta encontrando que es el factor que aporta mayor variabilidad a la calidad.



**Figura 1.** Diagrama de selección de muestras para el estudio.



**Tabla 2.** Características de la muestra a estudio

Variable	Categorías
Hospital	La Fe: 85.29% Princesa: 14.71%
Presentación	Comercial reetiquetado: 22.86% Ensayo clínico: 77.14%
Identificación	Kit: 47.12% Nº aleatorización: 1.39% Paciente: 0.99% Sin identificar: 50.5%
Enmascaramiento	No: 79.13% Sí: 20.87%
IVRS	No: 44.53% Sí: 55.47%

**Tabla 3.** Calidad del etiquetado por apartado del Anexo 13 de la Directiva 2003/94/EC<sup>1</sup>

Variable	Valor
Acondicionamiento general	
a)	67%
b)	99%
c)	99.8%
d)	92.6%
e)	91.1%
f)	84.1%
g)	95.4%
h)	97.8%
i)	94.4%
j)	99%
k)	90.7%
Acondicionamiento primario (en caso de haberlo)	
a)	79.9%
b)	97.1%
c)	98.6%
d)	90.7%
e)	85.6%

El 69.6% de las muestras con presentación de ensayo clínico se gestionaban mediante un sistema IVRS/IWRS. El análisis estadístico mediante regresión logística señala que los ítems b), f), i) y k) están más presentes cuando se gestiona la muestra mediante este sistema con significación estadística. Por el contrario, parece que el nombre y la dosis está menos presente el exterior de la etiqueta en las muestras IVRS/IWRS, aunque solo de manera estadísticamente significativa para la dosis (Tabla 6). Por otro lado, las muestras pertenecientes a ensayos clínicos enmascarados tienen un porcentaje inferior de información, nombre de la muestra y dosis, en la portada de la etiqueta (Tabla 7).

**Tabla 4.** Calidad etiqueta respecto a las características de la muestra

Variable	Odds ratio	p-valor
Presentación tipo ensayo clínico	1.40	0.049
Gestión mediante IVRS/IWRS	1.08	0.625
Muestra enmascarada	0.69	0.017
Identificación		
- Por número de kit	2.97	<0.001
- Por número de aleatorización	1.55	0.305
- Por paciente	5.28	0.003

**Tabla 5.** Calidad de la etiqueta de acondicionamiento primario respecto a las características de la muestra

Variable	Odds ratio	p-valor
Presentación tipo ensayo clínico	4.47	0.001
Gestión mediante IVRS/IWRS	0.90	0.812
Muestra enmascarada	2.93	0.131
Identificación		
- Por número de kit	2.98	0.087
- Por número de aleatorización	834099	0.992

## Discusión

Los errores de medicación han sido extensamente estudiados durante los últimos años constatando su importancia en número y repercusión clínica. Sin embargo, los errores asociados a los fármacos en fase experimental no han sido evaluados debido a que al estar más regulados e individualizados se ocasionan en un menor porcentaje. Los pocos estudios publicados revelan que los errores de medicación se producen durante los ensayos clínicos en porcentajes nada despreciables<sup>5</sup>. Incluso hay experiencias donde los errores de medicación llegan a condicionar los resultados de eficacia del ensayo clínico<sup>7</sup> o errores que han ocasionado muertes en los participantes<sup>8</sup>.

En un estudio reciente se realizó un análisis modal de fallos y errores (AMFE) en el área de ensayos clínicos donde se observó que los procesos con mayor riesgo de error eran la dispensación y la preparación de las muestras<sup>2</sup>. Para evitar errores en la preparación de muestras citostáticas de ensayo clínico se han utilizado sistemas integrales de trazabilidad automatizado desde la unidad de ensayos clínicos hasta la administración<sup>9</sup>.

La labor de análisis del etiquetado es una competencia exclusiva de las agencias reguladoras previa a la distribución de los medicamentos experimentales. Los profesionales sanitarios tenemos la obligación de corro-

borar el cumplimiento de la normativa y asegurar que la etiqueta contiene una cantidad y calidad de información suficiente para reducir al mínimo los errores en la dispensación y administración de estos medicamentos<sup>10,11</sup>. De acuerdo con la Royal Pharmaceutical Society británica<sup>12</sup>, los servicios de farmacia hospitalaria debe asegurar que la muestra en investigación tenga la suficiente calidad antes de realizar la primera dispensación. Por lo tanto, es obligación de todos los profesionales sanitarios involucrados en ensayos clínicos comunicar a las agencias reguladoras cualquier etiquetado de mala calidad aunque ésta cumpla con la normativa vigente.

Aunque la calidad media de todas las muestras estudiadas haya resultado alta, con porcentajes mayores al 90% en casi todas las variables, sorprende la ausencia en algunas muestras de información esencial para cualquier medicamento. Por ejemplo, el 7.4% de las muestras no contenía el código del ensayo o contenía varios códigos

diferentes, facilitando la confusión del personal sanitario encargado de dispensar muestras similares de ensayos diferentes. El 5.6% no especificaba las condiciones en las que debe conservarse el fármaco, dando lugar a que el paciente en casa no tenga la certeza de si debe guardar el medicamento en nevera o a temperatura ambiente. Además, el 1% no contenía algo tan básico y necesario para asegurar la eficacia y seguridad de un fármaco como la fecha de caducidad. Pese a que la ausencia de estos ítems sea minoritaria constituye una importante fuente de errores que pueden alcanzar al paciente.

La gestión mediante IVRS/IWRS es una de las excepciones por la cual los laboratorios están exentos de facilitar toda la información recogida en el Anexo 13 por lo que a priori teníamos la hipótesis de que la calidad de estas etiquetas sería menor. Por el contrario, estas etiquetas presentan una mayor calidad media en términos estadísticos. No obstante, se puede observar una tendencia que no llega a ser significativa estadísticamente hacia la ausencia de los ítems más importantes: código del ensayo clínico y período de validez. Sí que parece haber una clara relación negativa estadísticamente significativa entre la gestión mediante IVRS/IWRS y la cantidad de información en la portada de la etiqueta. En otro sentido, hemos demostrado que la portada de las etiquetas de muestras enmascaradas tiene una menor calidad. Este hecho puede suponer una mayor probabilidad de errores en la dispensación por lo que se deberían implantar medidas para evitarlos, como separar físicamente muestras enmascaradas de dosis diferentes.

No hay artículos similares publicados que evalúen la calidad del etiquetado de muestras en investigación clínica. En una comunicación a un congreso de Rabuñal<sup>13</sup> estudiaron la adaptación de la información del etiquetado de las muestras para ensayo clínico a la normativa vigente. Obtuvieron porcentajes muy similares a los nuestros en los 11 ítems del Anexo 13 en las 204 muestras que evaluaron.

En nuestro estudio encontramos que la variable promotor aporta una gran variabilidad en el análisis estadístico. Sin embargo, el elevado número de promotores diferentes hace que resulte muy complicado encontrar diferencias significativas entre ellos, haría falta aumentar el tamaño muestral para poder sacar conclusiones. De la misma forma, sería necesario un amplio estudio multicéntrico para poder encontrar diferencias significativas en aquellas tendencias que se han observado pero que no llegan a mostrar significación estadística.

**Tabla 6.** Influencia de la gestión mediante IVRS/IWRS en la calidad del etiquetado

Variable	Odds ratio	p-valor
Acondicionamiento general		
a)	1.23	0.386
b)	21.26	0.041
c)	6.89	0.239
d)	0.41	0.168
e)	1.82	0.243
f)	2.86	0.002
g)	1.95	0.279
h)	2.29	0.681
i)	4.76	0.029
j)	0.57	0.615
k)	2.53	0.007
Acondicionamiento primario (en caso de haberlo)		
a)	3.06	0.032
b)	1.84	0.553
c)	1.79	0.777
d)	0.90	0.926
e)	0.70	0.679
Información en la portada de la etiqueta		
Nombre de la muestra	0.64	0.326
Dosis de la muestra	0.38	0.021

**Tabla 7.** Influencia del enmascaramiento en la calidad del etiquetado

	No enmascarado	Enmascarado	Odds ratio	p-valor
Nombre en portada	97%	80%	0.12	<0.001
Dosis en portada	93%	78%	0.25	<0.001

En cuanto a las limitaciones del estudio, pese al elevado número de muestras estudiadas no se pudo conseguir la suficiente potencia estadística para detectar diferencias significativas por el bajo número de eventos en cada variable y por el elevado número de variables estudiadas. Por otro lado, aunque se realizó una doble evaluación independiente de las muestras existe un grado de subjetividad que se debe tener en consideración.

En conclusión, la calidad media del etiquetado es adecuada en la mayoría de muestras de ensayo clínico estudiadas. Sin embargo, resulta preocupante la ausencia de información esencial, como el código del ensayo clínico y el período de validez, que puede ser una fuente potencial de errores de dispensación o de administración. Se requiere una mayor implicación de los profesionales sanitarios y más estudios que evalúen la calidad del etiquetado y su asociación con los errores de medicación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Comisión Europea. Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos en Investigación [Monografía de internet]. 2003 [Citado 10-08-2015]. p. 1–20. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo-13\\_EC.pdf](http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo-13_EC.pdf)
2. Alfaro ER, Sánchez MI, Desongles T, Santos MD. Análisis modal de fallos y efectos aplicado al área de ensayos clínicos. *O.F.I.L.* 2015; 25;3:145-153.
3. Hellier E, Edworthy J, Derbyshire N, Costello A. Considering the impact of medicine label design characteristics on patient safety. *Ergonomics*. 2006;49(5-6):617–30.
4. Vredenburgh AG, Zackowitz IB. Drug labeling and its impact on patient safety. *Work*. 2009;33(2):169–74.
5. Bohand X, Simon L, Perrier E, Mullot H, Lefeuvre L, Plotton C. Frequency, types, and potential clinical significance of medication-dispensing errors. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(1):11–6.
6. Alexander JH, Levy E, Lawrence J, Hanna M, Waclawski AP, Wang J, et al. Documentation of study medication dispensing in a prospective large randomized clinical trial: experiences from the ARISTOTLE Trial. *Am Heart J*. 2013;166(3):559–65.
7. Richards CF, Cannon CP. Reducing medication errors: potential benefits of bolus thrombolytic agents. *Acad Emerg Med*. 2000;7(11):1285–9.
8. Sanks RJ. A pharmacy manager's perspective on a serious adverse drug event. *Am J Health Syst Pharm*. 1999;56(9):907–9.
9. De Pedro Ambrosio V, Frias Lopez Carme. Seguridad desde la recepción a la administración de citotóxicos y ensayos clínicos mediante un sistema de trazabilidad intergral automatizado. Hospital Parc Tauli, Sabadell. 58º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y Encuentro Iberoamericano de Farmacéuticos de Hospital. Málaga, Octubre 2013.
10. Quevedo de Torres A, Pérez Bravo L, Fernández Fernández A. Participación del farmacéutico de hospital en la investigación clínica. *Farm Hosp*. 1999;23:24-41.
11. Generalitat . Conselleria de Sanitat. Estudios Clínicos y Observacionales de Productos Farmacéuticos de la Comunitat Valenciana nº 07 [Monografía de internet]. 2011 [Citado 10-08-2015]. p. 1-16. Disponible en: <http://www.san.gva.es/documents/152919/170020/RevistaEstudiClinic07.pdf>
12. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Professional Guidance on Pharmacy Services for Clinical Trials Version 1 [Monografía de internet]. 2013 [Citado 10-08-2015]. p. 1–19. Disponible en: <http://www.rpharms.com/support-pdfs/professional-guidance--n-pharmacy-services-for-clinical-trials-141013.pdf>
13. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 57 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Comunicaciones científicas [Monografía de internet]. 2012 [Citado 10-08-2015]. p. 88. Disponible en: <http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/documentos/57-congreso/Congreso-SEFH-comunicaciones-2012.pdf>