

Edición patrocinada por:



**COLEGIO
OFICIAL DE
FARMACÉUTICOS DE
ZARAGOZA**

PARTICIPACIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL EN EL DESARROLLO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN ARAGÓN

POR LA ACADÉMICA CORRESPONDIENTE ELECTA
ILUSTRE SRA. DRA. D.^a ÁNGELA IDOIBE TOMÁS
DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA
EL DÍA 31 DE MAYO DE 2011

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL
ACADÉMICO DE NÚMERO
ILMO. SR. DR. D. IGNACIO ANDRÉS ARRIBAS



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"
Zaragoza
2011

PARTICIPACIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL EN EL DESARROLLO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN ARAGÓN

POR LA ACADÉMICA CORRESPONDIENTE ELECTA
ILUSTRE SRA. DRA. D.^a ÁNGELA IDOIBE TOMÁS
DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA
EL DÍA 31 DE MAYO DE 2011

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL
ACADÉMICO DE NÚMERO
ILMO. SR. DR. D. IGNACIO ANDRÉS ARRIBAS



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"
Zaragoza
2011



Edita:

Colegio oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

Distribuye:

Academia de Farmacia "Reino de Aragón"

Imprime:

Cometa, S.A.
Ctra. Castellón, Km. 3,400 — 50013 Zaragoza

Depósito Legal:

Z-2222-11

Sumario

<i>Discurso de Presentación</i>	
Ilmo. Sr. Dr. D. Ignacio Andrés Arribas.....	7
<i>Discurso de recepción Académica</i>	
Dra. D. ^a Ángela Idoipe Tomás	15
PRESENTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS.....	17
PARTICIPACIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL EN EL DESARROLLO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN ARAGÓN.....	21
1. INTRODUCCIÓN.....	23
2. ASPECTOS LEGALES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN ESPAÑA ...	25
3. DEFINICIÓN Y OBJETIVOS DE UN ENSAYO CLÍNICO.....	27
4. ¿CÓMO PARTICIPA EL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL EN LA REALIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS?	29
4.1. Gestión de medicamentos en investigación clínica.....	29
4.1.1. Visita de inicio	31
4.1.2. Recepción	32
4.1.3. Almacenamiento.....	36
4.1.4. Prescripción	36
4.1.5. Dispensación.....	41
4.1.6. Acondicionamiento y/o preparación	43
4.1.7. Devolución.....	44
4.1.8. Visita de cierre.....	44
4.1.9. Evolución y características de los ensayos clínicos.....	45
4.2. Participación en el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).....	53
5. CONCLUSIÓN	67
6. BIBLIOGRAFÍA	69

Discurso de Presentación

Ilmo. Sr. Dr. D. Ignacio Andrés Arribas

Excelentísimo Señor Presidente de la Academia de Farmacia
“Reino de Aragón”

Excmas. autoridades

Ilmas. Señoras y Señores Académicos

Señoras y Señores:

Me cabe el honor de haber sido designado por el Excmo. Sr. Presidente para llevar la voz de nuestra querida Academia de Farmacia “Reino de Aragón” en la Solemne Sesión de esta tarde 31 de mayo de 2011. El motivo es la presentación como académica correspondiente de la Dra. Ángela Idoipe Tomás. Honor que se convierte en orgullo, privilegio y satisfacción por mi parte al pergeñar un resumen de los méritos que avalan a la recipiendaria, farmacéutica de hospital, compañera y amiga por la que profeso admiración tanto en lo profesional como en lo humano.

Zaragozana, aragonesa por los cuatro costados, cursa sus estudios hasta ingreso de Bachiller en las Escolapias. El Bachillerato en el Colegio de Jesús y María de la calle Cortes de Aragón, donde la influencia de las clases de química de la Madre Regina, (un profesor trabaja para la eternidad: nadie puede predecir dónde acabará su influencia, decía Adams) le llevaran a realizar la Licenciatura de Ciencias Químicas en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza que concluye en junio de 1973.

Ese año se traslada a Madrid al Departamento Coordinado de Farmacología del C.S.I.C., Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid en la Sección de Farmacocinética. Algo de as-

endencia en la elección de este periodo de iniciación profesional debió tener su padre, el Dr. Francisco José Idoipe Gómez, admirado profesor en la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de Zaragoza, dirigida por el profesor Mateo Tinao, pero ante todo médico vocacional y clínico de dedicación casi sacerdotal para sus pacientes.

Hasta la conclusión de los 70 son años de aprendizaje, estudio y trabajo intenso. Obtiene el grado de Licenciada en Ciencias Químicas con la Tesina sobre “Estudio químico y farmacológico de las fenotiazinas”. Profesora Ayudante de Clases Prácticas en la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense del 74 al 80. Colaboradora de clases teóricas de Farmacología en los mismos años. Realización de la Tesis Doctoral con la obtención del Grado de Doctora con sobresaliente “cum laude” en marzo de 1977. Estudios de Farmacia en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, que concluye licenciándose brillantemente en 1979.

En ese mismo año de 1979 obtiene plaza de Farmacéutica Residente en la prueba nacional preselectiva de formación de postgraduados, regresando a su querida Zaragoza, en concreto al Servicio de Farmacia de la entonces Ciudad Sanitaria “José Antonio Primo de Rivera”, hoy Hospital Universitario Miguel Servet, bajo la dirección de una de las personalidades de referencia en España de la Farmacia de Hospital, Mercedes Mendaza. Este Servicio se convertirá en el eje de su futuro profesional.

En efecto, a la conclusión de su periodo de formación para obtener el Título de Especialista en Farmacia Hospitalaria, accedió por concurso libre de méritos a la plaza de Farmacéutico Adjunto de la Clínica Ruiseñores donde ejerció tres fructíferos años, paréntesis tras el que regresó al Hospital “Miguel Servet” al obtener, en 1986, la plaza de Facultativo Especialista de Farmacia Hospitalaria, logrando el puesto de Jefe de Sección en dicho Servicio en el año 1991, que sigue ejerciendo en la actualidad.

Enumerar los méritos que concurren en la Dra. Idoipe supondría en sí mismo una dilatada conferencia, donde se detallarían múltiples

actividades, como ser miembro fundador de la Sociedad Española de Química Terapéutica o haber pertenecido durante seis años a la Junta de Gobierno del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza. Por ello haremos un breve resumen de su larga actividad científica y profesional.

Sus conocimientos y actividades abarcan la casi totalidad de los ámbitos de la farmacia de hospital, siendo su aportación especialmente fructífera en tres áreas: los estudios de utilización de medicamentos, la evaluación de la calidad en los diferentes procesos de la farmacia de hospital y los relacionados con el área de ensayos clínicos. Su trayectoria como investigadora y docente se traduce en cerca un centenar de artículos publicados en revistas relacionadas con la especialidad, tanto nacionales como extranjeras, figurando en alguna de ellas como revisora o miembro del comité de redacción. Ha presentado 120 comunicaciones en congresos, impartiendo numerosos cursos y seminarios. En especial destacan sus trabajos relacionados con los ensayos clínicos, área en la que es referente a nivel nacional, siendo Miembro del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón desde su constitución en 2003 hasta el presente.

No obstante y a pesar de la personalidad científica y profesional de la Dra. Idoipe, son mucho más importantes sus cualidades humanas. Las que la conocemos hemos admirado su dedicación y devoción, fraternalmente compartidas, hacia sus padres y en especial para con su madre Pilar. Las que nos consideramos sus amigos valoramos su sensibilidad, sensatez, comprensión y sencillez. Es la persona ideal para organizar las horas libres que dejan los cursos y congresos.

La capacidad analítica y crítica, la meticulosidad y tesón y la consecución del trabajo bien hecho son esenciales para desarrollar cualquier campo científico y en especial el de los ensayos clínicos, ámbito en el cual la recipiendaría, como hemos citado anteriormente, es referente, siendo el tema que ha escogido para su discurso.

El ensayo clínico es una investigación experimental cuyo objetivo principal es evaluar la eficacia de intervenciones sanitarias, médicas o quirúrgicas. La realización de ensayos clínicos para medir la efica-

cia y seguridad de los medicamentos es un requisito imprescindible para que las autoridades sanitarias evalúen los medicamentos como paso previo a su posible comercialización. Cabe destacar, que una parte importante de los gastos de I+D de la Industria Farmacéutica en España se dedica a ensayos clínicos, que acaparan el 45% de su inversión total en este concepto.

Se puede definir al ensayo clínico como una prueba científica de un fármaco, aceptada por el enfermo y amparada por la ley. En cualquier caso, siempre deben respetarse los postulados éticos básicos: autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia.

La participación del farmacéutico en la fase de ejecución del ensayo clínico abarca tanto el conjunto de actuaciones orientadas a conseguir una correcta distribución y control de las muestras de ensayo, como actividades clínicas, la información y el seguimiento del ensayo, que pueden contribuir a conseguir un mejor resultado.

Diversos autores han descrito la necesidad de la implantación y funcionamiento en los Servicios de Farmacia de secciones específicamente orientadas a la gestión de medicamentos en investigación clínica, llegando a constituir una auténtica especialización clínica del farmacéutico.

Permítanme cerrar esta presentación con el convencimiento de que la Academia de Farmacia “Reino de Aragón” puede sentirse orgullosa de la incorporación de la Dra Idoipe. Ángela, bienvenida y felicidades.

A mis padres y hermanos

Discurso de recepción Académica

Dra. D.^a Ángela Idoipe Tomás

Jefe de Sección
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Miguel Servet
Zaragoza
aidoipe@salud.aragon.es

PRESENTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS

Es para mí un gran honor y responsabilidad estar hoy en este estrado, leyendo el discurso de recepción académica en esta ilustre Academia de Farmacia “Reino de Aragón”. Quiero expresar mi agradecimiento al Presidente, miembros fundadores de la Academia y académicos que la constituyen por haber considerado mi trayectoria profesional merecedora de esta distinción y, en particular, al académico Dr. Ignacio Andrés por realizar la presentación a mi discurso.

En este momento tan emotivo de mi vida profesional, y aún a riesgo de olvidos involuntarios, quiero expresar mi profunda gratitud a todas aquellas personas e instituciones que, a lo largo de mi trayectoria, han contribuido a que hoy pueda dirigirme a Uds.

A la Universidad de Zaragoza, donde inicié mis estudios universitarios en 1968 con el famoso selectivo de aquellos años y donde cursé la licenciatura de Ciencias Químicas.

A la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, donde obtuve el grado de licenciatura, por haberme hecho ver que es una de las carreras más completas y bonitas que uno puede estudiar.

Al Departamento Coordinado de Farmacología de la Universidad Complutense de Madrid y del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, donde empecé mi relación con el medicamento y realicé la Tesis Doctoral: “Parámetros farmacocinéticos en relación con la estructura de las N-picolil-3,5-dimetilbenzamidas”, bajo la dirección de los Catedráticos de Farmacología y Toxicología Profesores Perfecto

García de Jalón y Félix Sanz, con los que me inicié en el rigor de la investigación, por su interés y cariñosa acogida y por las enseñanzas recibidas, trabajando con entusiasmo y profesionalidad. También quiero expresar mi agradecimiento al resto de mis compañeros del Departamento, especialmente a los Catedráticos de Farmacología y Toxicología Profesores Pedro Lorenzo, Alfonso Moreno, Juan Tarmargo y M.^a Rosa Martínez, con los que trabajé durante siete años y de los que guardo un magnífico recuerdo de formación, compañerismo y amistad. Fruto de todos esos años fueron las publicaciones realizadas sobre farmacocinética de productos en investigación.

Al Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Miguel Servet, donde cursé la especialidad de Farmacia Hospitalaria durante los años 1980-2, allí me formé y desarrollé actividades de Atención Farmacéutica que se plasmaron en las correspondientes publicaciones, con los inolvidables profesionales Mercedes Mendaza, Teresa Peralta, Juan José Escrivá y Rosa Catalá y, cómo no, a mi compañero ilustre Académico Ignacio Andrés con quien compartí entrañablemente, primero formación y posteriormente trabajo en diferentes proyectos, y a mi compañero de siempre Pablo Palomo.

Como farmacéutica de hospital ejercí tres años como responsable del Servicio en las Clínicas Ruiseñores y San Jorge de Zaragoza, bajo la dirección del Dr Joaquín Pérez Ucedo, hasta Febrero de 1986, fecha en que me incorporé al Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Miguel Servet, en el que he desarrollado mi actividad hasta el momento actual. Durante todos estos años los trabajos que he publicado se han centrado principalmente en tres áreas: los estudios de utilización de medicamentos, la evaluación de la calidad de diferentes procesos de la farmacia de hospital y los relacionados con el área de ensayos clínicos, éstos concretamente desde 1990.

Quiero resaltar en relación con el tema que nos ocupa hoy, que he sido miembro, como farmacéutica de hospital, de la Comisión de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Miguel Servet desde el 7-10-1986 hasta el 24-10-1994, miembro del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Miguel Servet desde el 25-10-1994 hasta el 16-10-2003 y miembro del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) desde el 17-10-2003 hasta

la actualidad, siempre contando con el apoyo del Presidente durante todos estos años, Dr. César Loris, excelente profesional y persona íntegra con el que he tenido la suerte de poder colaborar.

Últimamente he retomado el área de calidad en la farmacia de hospital de la mano de la Dra. Reyes Abad, responsable actual del Servicio y compañera entrañable, con una entrega y profesionalidad extraordinarias.

Quiero recordar también a todas las personas que han trabajado conmigo, con las que he compartido ilusiones y tristezas, resultados, alegrías de publicaciones, nos hemos enriquecido profesional y personalmente y hemos disfrutado al hacerlo. Además me proporcionan la satisfacción de pensar que estoy contribuyendo a su formación.

De nuevo quiero resaltar mi agradecimiento por la confianza depositada en mi persona y por la consideración de la farmacia hospitalaria, ámbito profesional al que pertenezco y en el que he desarrollado toda mi experiencia como farmacéutica.

No quiero acabar sin expresar un emocionado recuerdo a mi familia. A mis padres que me dieron la vida y con su ejemplo han hecho posible que yo llegara hoy hasta aquí. Desde niña viví la sanidad con mi padre, médico excepcional, totalmente entregado con el apoyo de mi madre a aliviar a los enfermos, con una laboriosidad y generosidad sin límites. Sus vidas, con esfuerzo y alegría, fueron ejemplo y formación extraordinarios. Y a mis hermanos de los que, junto con mis padres, he tenido siempre su comprensión, estímulo y ayuda.

A continuación pasaré a exponer el tema de disertación.

*Participación del farmacéutico
de hospital en el desarrollo de los
ensayos clínicos en Aragón*

1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de nuevos fármacos, desde que se realizan los primeros estudios en animales hasta su comercialización, sigue una serie de etapas en las que los ensayos clínicos son imprescindibles para el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas que contribuyan a mejorar las posibilidades de prevención, curación y alivio de enfermos.

El ensayo clínico es actualmente la herramienta estándar para evaluar la eficacia y seguridad clínica de los medicamentos en fase de investigación (1). Se acepta universalmente que la utilización humana de cualquier medicamento, ya sea con fines diagnósticos, terapéuticos o profilácticos, exige la realización previa de ensayos clínicos con criterios científicos rigurosamente válidos, que aseguren tanto la eficacia terapéutica como la seguridad propia del medicamento y que garanticen los derechos prioritarios de las personas en las que han de realizarse tales ensayos. Es decir, en la investigación clínica es necesario asegurar la calidad metodológica y garantizar el respeto a los principios éticos.

La historia de los ensayos clínicos (2) se remonta al siglo XVIII cuando Lind, un cirujano de la marina inglesa, probó diferentes remedios frente al escorbuto a bordo del *Salisbury*, separando a los pacientes en parejas y administrando a cada una de ellas un tratamiento distinto.

Posteriormente en el siglo XIX Louis propuso un método numérico para cuantificar los resultados de la experimentación y llamó la atención de los investigadores diciéndoles que sólo si medían me-

diante números los resultados de lo que hacían podrían llegar a conclusiones.

Fisher, el padre de la estadística, introdujo en 1926 el concepto de aleatorización, aunque no precisamente en medicina, sino en agricultura, su campo de trabajo. Anderson aplicó por primera vez la aleatorización en 1931 en 24 pacientes afectos de tuberculosis, introduciendo también el concepto “ciego” en la investigación clínica.

En 1948 el British Medical Council informa sobre un ensayo clínico realizado con estreptomina en pacientes con tuberculosis, en el que se utilizaron por primera vez números randomizados para la asignación de los pacientes al grupo experimental o al grupo control, comenzando la era moderna de los ensayos clínicos con grandes muestras de pacientes y ensayos cuidadosamente planificados. En América, los primeros ensayos clínicos se iniciaron poco después, en 1951 y, posteriormente, se generalizan en Canadá y Europa. El caso de la talidomida, en los años sesenta, supuso un punto de inflexión a la hora de autorizar un nuevo fármaco exigiéndose a partir de entonces más información sobre seguridad.

La década de los ochenta supone el inicio de los ensayos clínicos en España, gracias a la aparición de las primeras normas que los regulan (3). En la década de los ochenta y noventa, el progresivo desarrollo de la informática permitió la acumulación rápida de datos a partir de centenares de pacientes a lo largo de todo el mundo, iniciándose la era de los grandes ensayos clínicos multicéntricos. En la década actual, la introducción del cuaderno de recogida de datos electrónico y el intercambio de datos a través de las web permiten que la transferencia de éstos sea instantánea y disponer de la información en tiempo real.

2. ASPECTOS LEGALES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN ESPAÑA

En 1978 apareció lo que se ha considerado como primera legislación española sobre ensayos clínicos, el Real Decreto 944/1978, de 14 de abril, por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales y en el que se menciona por primera vez la participación del farmacéutico de hospital como miembro del Comité de Ensayos Clínicos. La Orden Ministerial de desarrollo de 1982, de 3 de agosto, detalla que la distribución de muestras para ensayo clínico se realizará a través del Servicio de Farmacia, que acusará recibo por escrito de dicha entrega, que la entrega de muestras del Servicio de Farmacia habrá de realizarse contra petición escrita del investigador y que el servicio de Farmacia llevará el control del producto farmacéutico entregado y del sobrante que recuperará al final del ensayo (4). Esta reglamentación supuso una reordenación de la investigación y, desde entonces, la situación de la investigación clínica en nuestro país ha mejorado de forma considerable.

Posteriormente se promulgó la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, que dedicaba el título III a regular la realización de ensayos clínicos de medicamentos y el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, que desarrollaba los procedimientos y reglamentos para poder llevar a la práctica los aspectos que contemplaba la Ley del Medicamento y actualizaba y sustituía lo expresado en el Real Decreto de 1978 y Orden Ministerial de 1982.

Este Real Decreto 561/1993 indicaba también que la distribución de las muestras para ensayo clínico se realizará a través del Servicio de Farmacia (3).

Actualmente la legislación aplicable en toda España es el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (5). Este Real Decreto se aprueba en el desarrollo de la Ley de Medicamento y viene a sustituir al anterior Real Decreto 561/1993 y es la transposición al ordenamiento jurídico español de la directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano (6).

Por último, mencionar la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, título III (7) y 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 (8).

En Aragón hay que contemplar también la Ley 4/1999, de 25 de marzo, de Ordenación Farmacéutica para Aragón, artículo 34.10 (9), el Decreto 286/2003, de 18 de noviembre, del Gobierno de Aragón, por el que se aprueba el Reglamento de los servicios de Farmacia Hospitalaria y los depósitos de medicamentos, artículo 4.11 del Reglamento (10), que refiere como función del farmacéutico de hospital colaborar en el desarrollo de los ensayos clínicos y el Decreto 26/2003, de 14 de febrero, del Gobierno de Aragón, por el que se crea el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) (11).

3. DEFINICIÓN Y OBJETIVOS DE UN ENSAYO CLÍNICO

De acuerdo con el Real Decreto 223/2004 (5) se considera como ensayo clínico “toda investigación efectuada en seres humanos con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos y/o detectar las reacciones adversas y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o eficacia”. A estos efectos, se define como medicamento en investigación “la 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 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”.

Podría establecerse una correlación entre los objetivos propuestos a la hora de plantear un ensayo clínico y su clasificación en ensayos en fase I, II, III o IV. Así, el estudio de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia correspondería a ensayos en fase I y constituyen el primer paso en la investigación de fármacos en el ser humano. El estudio de los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos englobaría los ensayos clínicos en fase II y III. Son controlados y con asignación aleatoria de sus tratamientos y, mientras que los estudios de fase II suelen ser de búsqueda de dosis, con objeto de obtener la información preliminar sobre la

eficacia y seguridad del producto, los ensayos de fase III intentan reproducir las condiciones de uso habituales del fármaco y evaluar la eficacia y seguridad del mismo con respecto a las alternativas terapéuticas disponibles en el momento y constituyen la base para el registro de un nuevo medicamento por las Autoridades Sanitarias. Por último la detección de reacciones adversas haría referencia a los ensayos de fase IV, principalmente estudios con medicamentos comercializados.

4. ¿CÓMO PARTICIPA EL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL EN LA REALIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS?

Puede hacerlo y lo hace de distintas maneras:

- como investigador con las funciones y responsabilidades que todo investigador de ensayos clínicos tiene, planificando y conduciendo programas de investigación farmacéutica propios, actividad menos frecuente, así como su participación como promotor o monitor del estudio,
- y, fundamentalmente, como miembro permanente del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), cuya aportación veremos más adelante,
- y como responsable de la gestión de los medicamentos en investigación, participando directamente en la fase de ejecución de los ensayos clínicos, actividad que se desarrollará a continuación.

4.1. Gestión de medicamentos en investigación clínica

La investigación clínica en el hospital exige la constitución de equipos interdisciplinarios (12) en los que la responsabilidad del farmacéutico de hospital en el desarrollo del ensayo clínico es fundamental, teniendo en cuenta que en el Servicio de Farmacia se almacena, controla y dispensa el medicamento en estudio (13). Mediante la gestión de las muestras de medicamentos utilizados en ensayos clínicos, la Farmacia contribuye directamente al desarrollo

de éstos, garantizando la utilización correcta de los medicamentos, proporciona apoyo logístico a los investigadores y a los promotores, y presta asimismo una colaboración eficaz a los monitores y al CEIC en el seguimiento de los ensayos (14-18).

Diversos autores han descrito incluso la necesidad de la implantación y funcionamiento en el Servicio de Farmacia de secciones específicamente orientadas a la gestión de medicamentos en investigación clínica, llegando a constituir una auténtica especialización clínica del farmacéutico (17,19-20). Al mismo tiempo diferentes asociaciones (American Society of Health-System Pharmacists, Joint Comisión on Accreditation of Hospitals, Council Pharmaceutical Society) han editado desde antiguo normas o guías orientadas a establecer la actuación del farmacéutico en los ensayos clínicos (21-23).

La participación del farmacéutico en la fase de ejecución del ensayo clínico abarca tanto el conjunto de actuaciones orientadas a conseguir una correcta distribución y control de las muestras de ensayo como actividades clínicas, como la información y el seguimiento del ensayo, que pueden contribuir a conseguir un mejor resultado. 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 supone (24).

La recepción, dispensación y control de las muestras de investigación clínica constituyen la actividad fundamental en la participación del Servicio de Farmacia en los ensayos clínicos en la mayoría de los hospitales. Por ello se ha considerado prioritario establecer directrices y procedimientos normalizados de trabajo adaptados a las normas de buena práctica clínica para garantizar la gestión, manejo, conservación y uso de las muestras objeto de estudio (18).

Es además obligación del monitor comprobar que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos en investigación son seguros y adecuados y es responsabilidad del promotor registrar las muestras entregadas y asegurarse de que en el centro donde se realiza el ensayo existirá un procedimiento correcto de manejo, conservación y uso de dichas muestras (5).

4.1.1. *Visita de inicio*

El proceso de gestión de muestras comienza con una visita de inicio o presentación del ensayo clínico, que es el primer contacto entre el farmacéutico del área de ensayos clínicos y el promotor/monitor, para establecer la pauta de actuación concreta y definir cómo se realizará la gestión de las muestras (25).

El monitor del estudio realiza esta visita de inicio como representante del promotor, aunque él puede pertenecer a la plantilla del mismo laboratorio promotor o trabajar para una empresa de investigación por contrato (CRO). En esta visita queda especificado:

- qué medicamentos serán suministrados por el promotor etiquetados para ensayo clínico, qué otros medicamentos se emplearán y cuál será la vía de suministro de todos ellos.
- la forma farmacéutica de presentación del/los fármaco/s del ensayo así como su acondicionamiento según el diseño del estudio. Por ejemplo, identificación de cada envase por un número o código para mantener el enmascaramiento en los ensayos ciegos y/o la trazabilidad.
- cómo se realizará la confirmación de los envíos de medicación.
- quién se encargará de controlar el stock de medicación. Es frecuente que el promotor planifique el primer envío (cuando tiene conocimiento de que hay un paciente posible candidato para participar en el estudio) y que después sea el farmacéutico el responsable de pedir más medicación o que se realicen reposiciones automáticas.
- cuáles son las condiciones de conservación de los medicamentos garantizándose los registros de control de las temperaturas.
- si el ensayo es aleatorizado, quién realizará la asignación aleatoria de los tratamientos. En caso de que sea el farmacéutico, debe quedar especificado cómo se realizará (a través de un listado proporcionado por el monitor/promotor, por llamada a un sistema automático, etc.).

- cómo se realizará la dispensación, a quién (paciente, equipo investigador) y cómo deben registrarse las dispensaciones.
- si hay que realizar algún tipo de manipulación de la medicación, ya sea sólo de acondicionamiento final para dispensar ajustado a un periodo concreto de tratamiento o de preparación en cabina de flujo laminar y, en caso de que sea necesaria la preparación previa de los medicamentos, cuál es procedimiento a seguir indicando tipo y cantidad de diluyente, necesidad de filtración, estabilidad del producto preparado.
- si el paciente o el investigador devolverán la medicación sobrante o no utilizada a farmacia.

Durante el año 2010 hubo 152 ensayos clínicos en activo con 31 visitas de inicio de un total de 280 visitas de monitorización.

Tras la visita de inicio la información queda archivada en una carpeta específica para dicho ensayo (Archivo del Servicio de Farmacia) donde se guarda toda la documentación generada: protocolo, manual del investigador, autorizaciones de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y del CEIC, conformidad del centro, datos de contacto con el monitor, instrucciones específicas sobre la gestión de muestras y documentos varios referidos a la contabilidad del fármaco.

4.1.2. Recepción

Es obligación del promotor suministrar de forma gratuita los medicamentos en investigación, garantizar que se han cumplido las normas de correcta fabricación y que las muestras estén adecuadamente envasadas y etiquetadas (5).

El etiquetado de los medicamentos en investigación debe garantizar la protección del sujeto y la trazabilidad, permitir la identificación del producto y el ensayo, y facilitar el uso correcto del medicamento en investigación (26-28). Además en el anexo 13 de las Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea (29) se establece qué información debe constar en el etiquetado, tanto en el embalaje

primario como en el secundario. La información deberá figurar al menos en la lengua española oficial del Estado (5).

Así, el farmacéutico verifica que la etiqueta incluye, como mínimo, los siguientes datos: código del protocolo, número de unidades y forma galénica, vía de administración, nombre de la entidad farmacéutica elaboradora, número de lote, fecha de caducidad, condiciones de conservación y la inscripción "Muestra para investigación clínica" o similar. Cabe resaltar que se detectan defectos importantes en la identificación, pese a que la normativa que lo regula lleva años en vigor y es concreta, lógica y fácil de cumplir (30-32).

En nuestro caso realizamos una primera evaluación de la calidad de la identificación de las muestras para investigación clínica analizando su grado de adecuación a la normativa entonces vigente (3) mediante un estudio retrospectivo llevado a cabo sobre 394 recepciones correspondientes a 79 ensayos durante cinco años (1996-2000) (33). Se observó que la rotulación de las muestras era correcta en el 65,7% de las recepciones y el 69,6% de los ensayos, alcanzándose un cumplimiento total medio del 95,7% por recepción (Tabla 1). Los datos incluidos siempre en la etiqueta fueron: nombre de la entidad farmacéutica elaboradora, número de lote y condiciones especiales de conservación. La falta de rigor en la identificación de las muestras dependía de las características del ensayo y no se relacionaba con el promotor ni con el grupo terapéutico en estudio.

Posteriormente, dado que en las Normas de correcta Fabricación sobre medicamentos de la Unión Europea (26), que detallaban las instrucciones de etiquetado de medicamentos en investigación, se recalca de forma especial que debía intensificarse la revisión de etiquetas para el control de calidad de dichos medicamentos, se procedió a realizar otro análisis retrospectivo de 339 recepciones de medicamentos objeto de ensayo clínico durante el año 2005 (32) para comprobar la adecuación de su identificación a la nueva normativa (5, 29). En este caso, se observó que sólo el 21,1% de las muestras estaban identificadas correctamente, es decir, incluían en la etiqueta todos los datos exigidos, alcanzándose asimismo un cumplimiento total medio del 92,4% de los ítem controlados, inferior

al del periodo anterior, hecho atribuido a la inclusión de requisitos más difíciles de cumplir como la identificación del investigador (29) (Tabla 1).

	RD 561/1993	RD 223/2004
100% Cumplimiento	65,7% recepciones 69,6% ensayos	21,1% recepciones 28,8% ensayos
Cumplimiento medio por recepción	95,7%	92,4%

Tabla 1. Cumplimiento de la identificación de las muestras.

Se observó que la calidad de la identificación de los medicamentos en investigación mejoraba cuando el promotor era un laboratorio farmacéutico.

La figura 1 muestra la comparación de la calidad del etiquetado en las variables comunes controladas en ambos estudios.

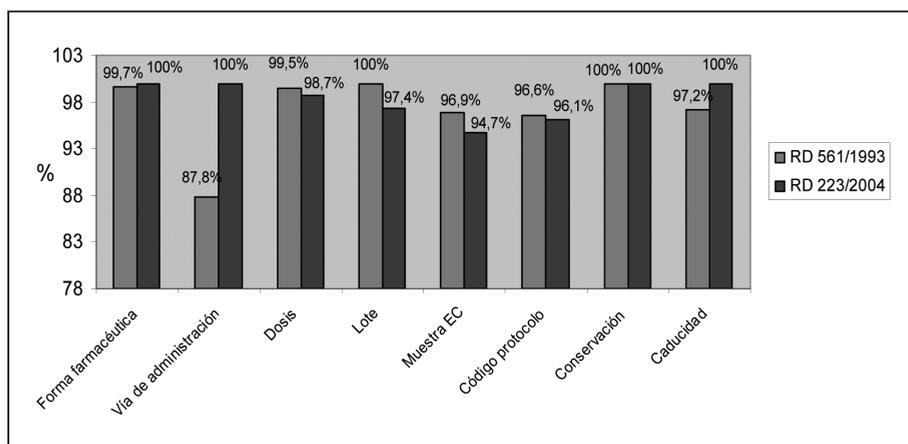


Figura 1. Comparación de variables comunes tras el cambio de normativa.

De los ítem que obligatoriamente debían estar en el acondicionamiento inmediato hay que señalar la mejora del cumplimiento

de la vía de administración (de 87,8% a 100%) y, especialmente, por su importancia, de la fecha de caducidad (de 97,2% a 100%) y la disminución del cumplimiento del número de lote (de 100% a 97,4%), ítem que identifica el contenido de la operación de acondicionamiento necesario para mantener la trazabilidad (28).

El farmacéutico, en el momento de la recepción de las muestras, además de comprobar su identificación verifica el contenido del envío y confirma su recepción por fax y/o mediante un Sistema Interactivo de Respuesta de Voz telefónico/Web (IVRS/IWRS).

Hay medicación que viene acompañada de dispositivos de registro de la temperatura, que se controlan en el momento de la recepción parando el dispositivo y se registra si está “ok” o con alarma y, en su caso, se registran las temperaturas mínima y máxima y tiempos de permanencia o se descarga el archivo pdf de registro continuo en el ordenador para verificar el estado de las muestras.

Las recepciones se registran en la Base de Datos de ensayos clínicos y en el registro específico si lo hubiere. Asimismo, los albaranes de entrega y acuses de recibo se archivarán por ensayo.

Se ha ido observando aumento de entradas de medicamentos en investigación paralelamente al incremento de ensayos clínicos en activo/año en nuestro centro. La tabla 2 muestra la evolución al alza de las recepciones registradas durante estos últimos cuatro años acompañada de un incremento en su complejidad ya que el número de líneas de recepción se ha triplicado.

AÑO	2007	2008	2009	2010	Variación 2007-2010
EC activos	97	117	129	152	↑ 57%
N.º entradas	289	334	321	328	↑ 14%
N.º líneas recepción	437	517	543	1168	↑ 167%

Tabla 2. Recepciones de medicamentos en investigación.

4.1.3. Almacenamiento

Es responsabilidad del Servicio de Farmacia que las muestras para ensayo clínico se hallen adecuadamente conservadas y seguras (30, 34). El almacenamiento de las muestras se realiza en un lugar específico separado del resto de la medicación, para evitar errores entre medicación habitual y de ensayo, agrupadas por ensayos cuya ubicación se recoge en una guía (35) y ordenadas de modo que se facilite su dispensación. Se presta atención a las condiciones especiales de conservación, desde temperatura ambiente controlada hasta temperatura de congelación. Cuando la temperatura sale del rango establecido, los medicamentos se ponen en cuarentena, se informa al promotor y se siguen sus instrucciones.

Se efectúa control periódico de los stocks y de las caducidades. En caso de extensión del periodo de validez, verificado con un certificado de reanálisis, se procede al reetiquetado correspondiente. Durante los últimos cuatro años (2007-2010) se produjo en 19 ocasiones, que afectaron principalmente al grupo terapéutico de agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (95%).

4.1.4. Prescripción

La experiencia ha demostrado la utilidad de un modelo especial de orden médica específico, fácilmente distinguible del resto, que precise todos los datos del modo más simplificado posible. Entre las razones que avalan la necesidad de una prescripción especial se han citado: 1) necesidad de distinguir con claridad la dispensación de estos fármacos respecto a los comercializados evitando errores y facilitando su registro en la Base de Datos, 2) necesidad de que en la prescripción figuren datos del investigador o del protocolo que no se contemplan en el sistema de dispensación general y 3) archivo separado de estas prescripciones en el Archivo del ensayo (36).

En nuestro caso se utiliza el modelo denominado “Solicitud Medicamentos Ensayo Clínico” (impreso) que incluye datos del ensayo,

del médico prescriptor, del paciente y del medicamento, excepto para la quimioterapia parenteral, que se prescribe preferentemente mediante el programa informático Oncowin® y, en su defecto, en la hoja de petición de citostáticos especificando el prescriptor de qué ensayo clínico se trata. Las prescripciones deben ir firmadas por el investigador principal o investigadores colaboradores. En algunos casos el promotor presenta su propia receta, igual para todos los centros participantes.

Impreso de solicitud de medicamentos en ensayo clínico



SOLICITUD MEDICAMENTOS ENSAYO CLÍNICO

DATOS ENSAYO

Código de protocolo

Investigador principal:

Principio activo (o código de identificación):

DATOS MÉDICO PRESCRIPTOR

Nombre y apellidos

Nº colegiado:

Servicio:

DATOS PACIENTE

Nombre y apellidos (o nº paciente):

Pauta dosificación

Cantidad solicitada

Cantidad suministrada:

Lote

Caducidad

Lote

Caducidad

Fecha y firma del farmacéutico:

Fecha y firma del médico:

Sin embargo, en ocasiones el investigador utiliza prescripciones habituales en las que incluye alguna alerta o referencia que identifica el ensayo clínico en el que el paciente está incluido, pero en nuestro centro se detectaban prescripciones de este tipo erróneas porque omitían la participación del paciente en el ensayo y dificultaban la dispensación diferenciada de las muestras de investigación clínica respecto a los medicamentos utilizados en la práctica clínica habitual.

Este hecho motivó la realización de un estudio sobre la calidad de la identificación de las prescripciones de quimioterapia para pacientes en ensayo clínico, analizando si en la orden médica se especificaba la participación del paciente en el ensayo, información indispensable para la utilización adecuada de las correspondientes muestras para investigación clínica y su registro específico (37). La muestra seleccionada fueron las prescripciones de Oncología y Hematología, porque eran las unidades clínicas con mayor actividad investigadora en nuestro centro (38, 39). Además, los ensayos con quimioterapia son los que más repercusión tienen en la actividad de los Servicios de Farmacia, no sólo por la preparación y acondicionamiento de las dosis individualizadas para cada paciente, sino porque en ellos con frecuencia coexisten medicamentos en investigación en nuevas indicaciones o nuevos esquemas terapéuticos con los mismos medicamentos registrados utilizados en la práctica clínica y, en estos casos, no disponer de la información de que un paciente está incluido en un ensayo incrementa las posibilidades de uso inadecuado de los medicamentos, ya que se podrían dispensar unidades de fármacos no proporcionadas por el promotor, lo que ocasionaría problemas de registro, administrativos y con implicaciones económicas.

La recogida de las omisiones se llevó a cabo mediante dos procesos: durante la validación sistemática de las prescripciones por el farmacéutico y durante las visitas de monitorización en las que se revisa periódicamente toda la medicación dispensada a los pacientes incluidos en los ensayos clínicos.

Se observó que el 9,3% del total de las prescripciones de quimioterapia (1625) en el año 2006 no especificaban la participación del paciente en el ensayo. La frecuencia de error estaba relacionada

con el médico prescriptor y aumentaba considerablemente cuando la persona que prescribía no era el investigador principal del ensayo observándose, además, que la mitad de las prescripciones con omisión fueron realizadas por dos médicos que prescribían este tipo de órdenes médicas con baja frecuencia y, por tanto, no estaban habituados a la metodología de trabajo para pacientes incluidos en ensayo clínico, lo que les llevaba a realizar más prescripciones incorrectas.

Con estos resultados, tras analizar los factores de riesgo y dado que la mejora de la calidad asistencial se basa en detectar y priorizar problemas, analizar las causas, implantar medidas de mejora y monitorización (40, 41), se implantaron como medidas correctoras la comunicación directa por vía telefónica con los investigadores involucrados en las omisiones para recordarles el proceso que hay que seguir en los ensayos clínicos a fin de asegurar el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica y la implantación de la prescripción electrónica mediante el programa Oncowin®, que se considera herramienta muy poderosa con la que se ha logrado disminuir de forma significativa errores de medicación (42). El análisis de las omisiones aparecidas durante 2007 reveló la eficacia de las medidas adoptadas, ya que la frecuencia de prescripción con error se redujo pasando del 9,3% al 3,5% (37) (Figura 2).

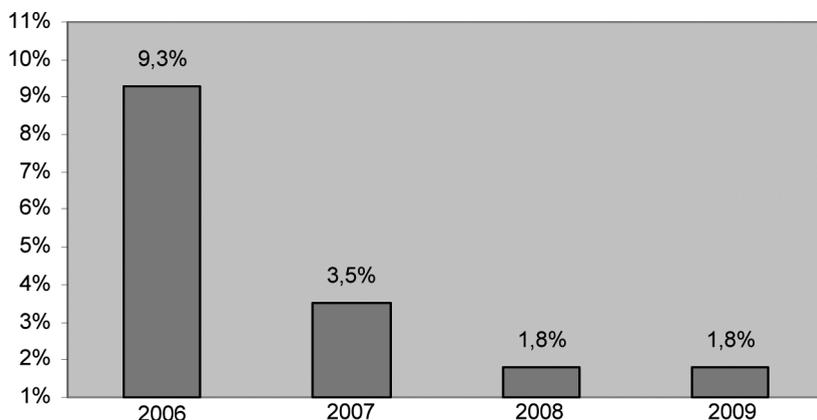


Figura 2. Prescripciones de Onco-Hematología con omisión.

Estas medidas se han seguido aplicando consiguiéndose en el 2008 disminuir la omisión al 1,8%, cifra que se ha mantenido durante el 2009, con lo que se ha logrado una mejora en la calidad de las prescripciones de los ensayos (43).

Cabe resaltar que la prescripción electrónica ha resultado ser la opción más útil para mejorar la calidad asistencial, tanto en términos de gestión de la investigación como para la seguridad del paciente. En cuanto a la gestión, es útil ya que, al relacionar al paciente con el ensayo en el que está incluido, permite utilizar las muestras proporcionadas de forma gratuita por parte de los promotores y destinadas a la realización de los ensayos y hace posible el adecuado registro de los medicamentos en investigación dispensados a los sujetos del ensayo, como exige la legislación vigente (37). Por otro lado, el conocimiento del ensayo en el que está incluido el paciente facilita la validación de la prescripción al tener como referencia los esquemas del protocolo del ensayo y se evita cualquier error en cuanto a la dosis o al régimen posológico (44).

4.1.5. *Dispensación*

Una actuación rigurosa en la dispensación de 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 nuestra participación en ellos (14).

Para que todo el proceso de dispensación se desarrolle de forma adecuada es preciso que quede reflejado de forma estandarizada en unas normas de dispensación que describan el proceso de dispensación y de registro de datos de la forma más breve y concisa posible (35, 45).

Nuestras normas contemplan un procedimiento específico de dispensación adaptado para cada ensayo y acordado con el monitor/investigador, que facilita el proceso y ayuda a minimizar errores y constituye, por tanto, un factor clave para la garantía de la calidad, ya que con ellas se asegura que las sucesivas dispensaciones se realizarán correctamente y se efectuarán los controles y registros necesarios siempre de la misma forma, aunque los realicen personas diferentes.

La dispensación correcta de las muestras se realizará verificando previamente que la prescripción se ajusta a lo establecido en el protocolo, con atención especial al esquema de dosificación, rango de dosis y duración del tratamiento. Para ello se consultará, si es preciso, el “Informe resumen del protocolo” o el protocolo y siempre las “normas de dispensación” que contemplan el procedimiento específico para cada ensayo.

Se dispensará la cantidad precisa para el periodo de tratamiento hasta la próxima visita programada, comprobando que las muestras están adecuadamente identificadas. Ante cualquier duda se contactará con el investigador y se aclarará antes de proceder a la dispensación.

En el caso de pacientes ambulatorios se les informará sobre el uso adecuado de los medicamentos, especialmente de las condiciones de conservación y normas de administración, y se les pedirá que devuelvan los envases sobrantes o parcialmente utilizados y se llevará control de muestras dispensadas y muestras devueltas para valorar el grado de cumplimiento del tratamiento, aspecto éste de gran trascendencia en el desarrollo del ensayo, ya que el fallo en la observancia de la prescripción puede influir decisivamente en los resultados del ensayo clínico (46).

Cabe señalar la necesidad de combinar la seguridad de la dispensación con la exigencia de la confidencialidad respecto a la identidad de los sujetos de ensayo. Para dispensar con seguridad nunca se debe omitir el nombre completo del paciente, pero las copias que se entreguen al monitor estarán adecuadamente anonimizadas.

Se registran todas las dispensaciones efectuadas, tanto las realizadas directamente al paciente como al investigador o unidades clínicas correspondientes. El registro permite conocer los pacientes que han recibido un determinado lote de fármaco y su fecha de caducidad, número de aleatorización, tratamiento, fecha y cantidad dispensada, así como facilitar la contabilidad de las muestras y el control del cumplimiento terapéutico (35).

Las dispensaciones se registran en la Base de Datos de ensayos clínicos y en el registro específico si lo hubiere. Asimismo, las prescripciones/dispensaciones se archivarán por ensayo.

El número de prescripciones/dispensaciones está en torno a 2000/año. La modalidad de dispensación al investigador en bloque para varios pacientes es prácticamente excepcional y se efectúa actualmente sólo para el 3% de los ensayos. La dispensación individualizada por paciente ha sido y es la más frecuente, mostrando tendencia creciente con el curso del tiempo, con un 72% de ensayos con este tipo de dispensación en 2002 (47), porcentaje que ha aumentado hasta el 96% en 2006 (48) y al 97% en la actualidad (Tabla 3).

AÑO	2002	2006	2010
n EC en activo	78	81	152
% EC dispensación individualizada	72%	96%	97%
% EC disp individualizada con preparación SF	42%	51%	60%
% EC onco-hematología	31%	58%	78%

Tabla 3. Evolución de la actividad.

Este crecimiento ha ido acompañado también de un aumento en las preparaciones realizadas, pasando el porcentaje de estos ensayos de dispensación individualizada con preparación del 42% en 2002 al 60% en 2010 (47). Este hecho se ha relacionado directamente con el incremento de ensayos clínicos en el área de oncohematología, que pasaron de suponer el 31% del total en 2002 en nuestro centro al 58% en 2006 y al 78% en 2010, ensayos que precisan en la mayoría de los casos preparación en condiciones asépticas. Estos datos son del orden de los observados en el Hospital 12 de Octubre, en el que en el año 2006 sólo los ensayos de Oncología representaban el 53% del total (49), y superiores a los correspondientes a otros centros nacionales en los que, siendo esta unidad investigadora la predominante, las cifras no alcanzaban el 33% (50, 51).

4.1.6. Acondicionamiento y/o preparación

Si las muestras en investigación requieren un especial acondicionamiento o preparación habrá quedado especificado en la visita de

inicio y detallado en las “normas de dispensación” del ensayo. Quedará registrada fecha y hora de la preparación, firma de la persona que lo prepara y de quien lo valida.

4.1.7. Devolución

Las devoluciones de medicación, tanto procedentes de los propios pacientes como de los investigadores, son controladas en las visitas de monitorización y posteriormente devueltas al promotor para su destrucción. Asimismo, las muestras caducadas son controladas por el monitor previamente a su destrucción en el propio Servicio de Farmacia o por el promotor.

Al finalizar el ensayo se realiza balance de las muestras existentes y se procede a la devolución/destrucción de todo el sobrante.

En todos los casos queda registrado y archivado el justificante en el Archivo de Farmacia. Durante los tres últimos años el promedio de devoluciones al promotor ha sido de 60/año.

En todo caso la devolución de las muestras no utilizadas facilita el control del cumplimiento del tratamiento por el paciente y del cumplimiento del protocolo por el investigador durante la realización del ensayo (12, 21, 30).

4.1.8. Visita de cierre

En las visitas de monitorización el monitor comprueba la medicación, las prescripciones, dispensaciones y devoluciones, los registros de temperatura y actualiza el Archivo.

La visita de cierre es la última visita del monitor al Servicio de Farmacia y en ella se revisa y, en su caso, se completa el Archivo de Farmacia que, generalmente, una vez cerrado pasa a formar parte del archivo del investigador, quedando documentada la retirada y unificación del Archivo del ensayo así como su finalización.

Durante el año 2010 hubo 152 ensayos clínicos en activo con 40 visitas cierre de un total de 280 visitas de monitorización.

4.1.9. Evolución y características de los ensayos clínicos

La gestión de muestras para investigación clínica ha permitido al farmacéutico de hospital conocer el tipo de investigación que se realiza en el centro, así como la situación de desarrollo de los ensayos clínicos en cada momento. Con este fin, se han llevado a cabo periódicamente diferentes análisis de la actividad del área, que se han plasmado en distintas publicaciones, y han puesto de manifiesto el incremento de la participación del Servicio de Farmacia en los ensayos, con datos recogidos desde hace más de veinte años (52), así como la evolución de los ensayos clínicos que se realizan efectuándose un seguimiento anual de los mismos.

En el primer estudio se analizó el desarrollo de 63 ensayos durante un periodo de seis años, 1988-1993, observándose que en el 87,5% de los casos la recepción de muestras se llevó a cabo en el Servicio de Farmacia mientras que en el 12,5% restante fueron entregadas directamente al investigador (52), esta situación que contravenía lo establecido desapareció con la aparición de la nueva normativa (5). El almacenamiento se realizó de manera adecuada con atención especial a las condiciones de conservación referidas por diversos autores (35, 53), requiriendo frigorífico el 22% de los ensayos.

Un estudio retrospectivo de los años 2002-2006 reveló aumento de la actividad del área de forma paralela a la media de ensayos clínicos aprobados (54) y debido, en nuestro caso, tanto al incremento (14%) en el número de ensayos en activo/año (de 71 a 81), como a su complejidad, con un promedio de 620 pacientes incluidos en los ensayos en activo/año, y en relación, además, con las características específicas de determinados ensayos (47). Las recepciones/ensayo/año durante este periodo se duplicaron, las dispensaciones aumentaron un 74%, las devoluciones de pacientes se triplicaron y las devoluciones al promotor aumentaron un 20%. Los controles con investigadores se triplicaron y con monitores se incrementaron un 46% y, concretamente, las visitas de monitorización un 23%, debido en este caso al aumento de la actividad y al cumplimiento de las normas ICH (55).

Durante los últimos cuatro años el aumento de actividad ha sido considerable, incrementándose los ensayos en activo/año un 57%, pasando de 97 en 2007 al máximo de 152 en 2010. El número de pacientes incluidos se ha mantenido en torno a 640, el número de prescripciones en 2200/año y las devoluciones al promotor en 70/año. El 62% de ensayos clínicos tenían muestras de conservación en frigorífico.

Los controles totales con monitores se han incrementado en un 145%, registrándose 3458 en 2010 (Tabla 4). Se aprecia distinta evolución para los diferentes sistemas de control, resultando significativo el aumento del 90% de las visitas de monitorización, realizándose 280 en 2010. Paralelamente, han disminuido los controles por correspondencia y fax y han aumentado los telefónicos y de forma extraordinaria por correo electrónico debido a la utilización de nuevas tecnologías en el desarrollo de los ensayos clínicos (56).

Evolución Control monitor	2007	2008	2009	2010	Variación 2007-2010
Visitas monitor	147	220	226	280	↑ 90%
Control telefónico	449	597	630	648	↑ 44%
Control vía fax	659	453	401	373	↓ 43%
Correspondencia	132	98	95	100	↓ 24%
E-mail	22	406	1018	2057	↑ 9250%
Total	1409	1774	2370	3458	↑ 145%
n EC en activo	97	117	129	152	↑ 57%

Tabla 4. Evolución de la monitorización de EC.

El seguimiento anual realizado ha puesto de manifiesto que el intervalo de tiempo transcurrido entre la recepción de muestras en el Servicio de Farmacia y su primera dispensación en algunos casos ha sido solamente de días, ya que el investigador tiene preseleccionados a los pacientes y su inclusión es inmediata, pero existe demora en el inicio de bastantes ensayos, con intervalos de 3-6 meses para el 12% de los ensayos en activo durante 2010, más de 6 meses para

el 7% y retrasos aún superiores para los que estaban aún sin iniciar. Esta demora se ha relacionado con problemas de reclutamiento de pacientes, obtención de consentimiento informado o estrategias de coordinación, entre otros.

Por otra parte, el hecho de que un 5%-7% de ensayos se cierren sin inclusión de pacientes se ha atribuido, entre otros factores, a la demora en la incorporación del centro al desarrollo del ensayo, a criterios de inclusión muy restrictivos, problemas en la obtención del consentimiento informado y a la presión asistencial de las unidades clínicas implicadas (38, 39), confirmándose la sobreestimación de las previsiones de reclutamiento de pacientes por los investigadores (57).

La participación directa del farmacéutico de hospital en la realización de los ensayos clínicos a través de la gestión de muestras ha permitido conocer el tipo de investigación clínica desarrollado en nuestro centro y su evolución durante los últimos veinte años.

La práctica totalidad de los ensayos (98%-100%) han sido siempre multicéntricos y la mayoría de ámbito internacional con tendencia al alza en la última década (de 56% en 2004 a 65% en 2010), distribución análoga a la descrita por otros autores (50, 58, 59) y también se corresponde con los datos de la AEMPS (60) (Tabla 5).

Características de EC	2007	2008	2009	2010
n EC en activo	97	117	129	152
% EC ámbito internacional	65	64	65	65
% EC controlados (% ciegos)	71(43)	71(47)	72(40)	74(38)
% EC promotor no comercial	30	29	28	32
% EC con antineoplásicos e inmunomoduladores	69	71	73	77
% EC finalizados	26	21	12	20
% EC cerrados sin pacientes	5	4	7	9

Tabla 5. Evolución de las características de EC.

El diseño utilizado con más frecuencia ha sido siempre el controlado y aleatorizado (71%-74%), que sigue considerándose como el mejor método para determinar la eficacia y seguridad de un nuevo tratamiento, proporcionando mayor validez interna y constituye, según diversos autores, el estándar obligado (61-64), lo que evidencia además la calidad de los protocolos. La mayoría han sido ensayos abiertos o no ciegos con un porcentaje de ensayos clínicos controlados ciegos que ha oscilado del 38% al 47%.

Aunque la investigación comercial, promovida por la industria farmacéutica, es mayoritaria, la investigación no comercial, promovida por investigadores, grupos cooperativos o sociedades científicas, en nuestro centro ha sido elevada, a pesar de las dificultades que existen para desarrollar investigación independiente en nuestro país (65), apreciándose aumento progresivo y considerable, pasando del 25% en 2004 hasta un máximo del 37% en 2006, estabilizándose posteriormente su frecuencia en torno al 30%, cifra en la que se encuentra en la actualidad. Este tipo de investigación no comercial está relacionada con la investigación predominante y además creciente en oncohematología, área que tiene grupos cooperativos muy consolidados y con gran experiencia en investigación clínica y que además en nuestro medio está muy desarrollada (39, 66).

En relación con la investigación no comercial hay que tener en cuenta que la convocatoria de ayudas públicas para el Subprograma de Proyectos de investigación clínica en el Sistema Nacional de Salud (SNS) con medicamentos de uso humano pone de manifiesto la necesidad de que los servicios de farmacia hospitalaria incluyan entre sus actividades la fabricación de medicamentos en investigación que son objeto de ensayo clínico, cuyo promotor sea un investigador o un grupo de investigadores. Ello exige adecuarse a la normativa referente a la fabricación de medicamentos en investigación y cumplir los requisitos para elaborar, enmascarar o distribuir un medicamento en investigación en el contexto de un ensayo clínico promovido por profesionales del SNS (67, 68)

Hace dos décadas en nuestro medio la mayoría de los ensayos clínicos eran de fase III (49%) y IV (35%) (51), situación similar a la referida por otros centros (58, 59, 69). Posteriormente se redujeron

los de fase IV y aumentaron los de fase III, cuya frecuencia alcanzó el 58% en 2006, manteniéndose en ese orden desde entonces, y los de fase II (con un 19% en 2004, 21% en 2006 y 26% en 2008). El incremento de los de fase II también se ha relacionado con la investigación predominante en el área de oncohematología y la mejora de la calidad metodológica de los ensayos clínicos realizados (Figura 3).

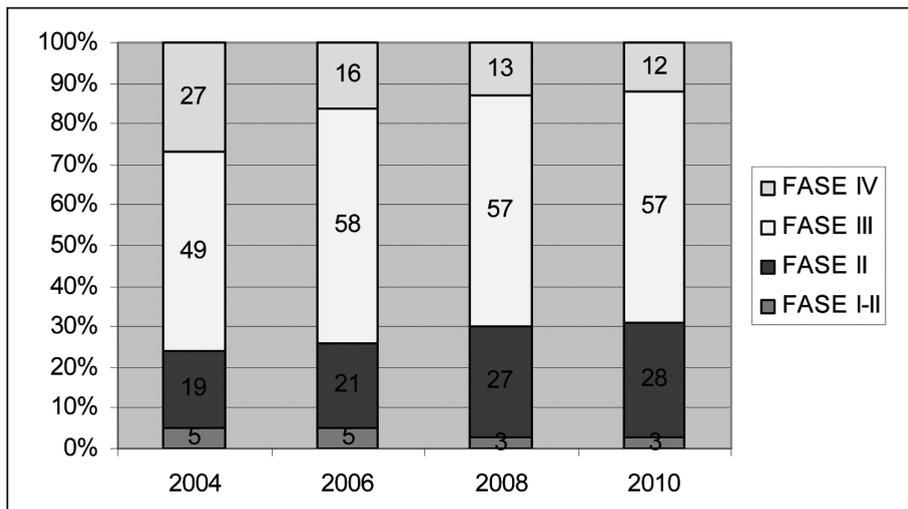


Figura 3. Ensayos clínicos (%) según fase.

Se ha observado que en la investigación comercial predomina la fase III e incluye una gran variedad de grupos terapéuticos en estudio, hecho atribuible a que, como se ha comentado con anterioridad, en esta fase se evalúa la eficacia y seguridad del fármaco con respecto a las alternativas terapéuticas disponibles y, con los datos que se generan, el medicamento se presenta para su registro y comercialización (70).

La menor frecuencia en general de las fases tempranas I y II se ha referido también en el resto del país y puede deberse a que se realizan más en otros países como Reino Unido, Francia o Japón (71-74) que tienen una gestión del ensayo clínico menos rígida.

Se aprecia una notoria diversificación de unidades investigadoras pero con diferente actividad a lo largo del tiempo. Hace veinte años

investigaban 22 unidades asistenciales (52), destacando la mayor prevalencia de Urología (13%) en relación con los estudios de disfunción eréctil, Oncología (12%) con el cáncer y Digestivo (10%) con los antiulcerosos inhibidores de la bomba de protones y, paralelamente, los grupos terapéuticos predominantes objeto de estudio eran A (aparato digestivo y metabolismo) (15%), L (agentes antineoplásicos e inmunomoduladores) (14%) y H (terapia hormonal) (12%), perfil de investigación que coincidía con lo referido en la bibliografía (58,59, 61) y que corrobora un hecho reiteradamente publicado y es que los campos terapéuticos de investigación se eligen por interés sanitario y de acuerdo con las previsiones de consumo (61).

Más tarde, en la pasada década, hay que destacar una mayor concentración de la investigación en nuestro medio con 15 unidades investigadoras diferentes, con una elevadísima y creciente frecuencia de ensayos clínicos en Oncología Médica (38% en 2004, 51% en 2006, 55% en 2008 y 57% en 2010), lo que muestra la marcada orientación investigadora de esta unidad clínica (75), seguida a distancia por Hematología (8% en 2004, 12% en 2008 y 21% en 2010), hecho que se relaciona con la mayor frecuencia de fármacos experimentales pertenecientes al grupo de agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (Figura 4).

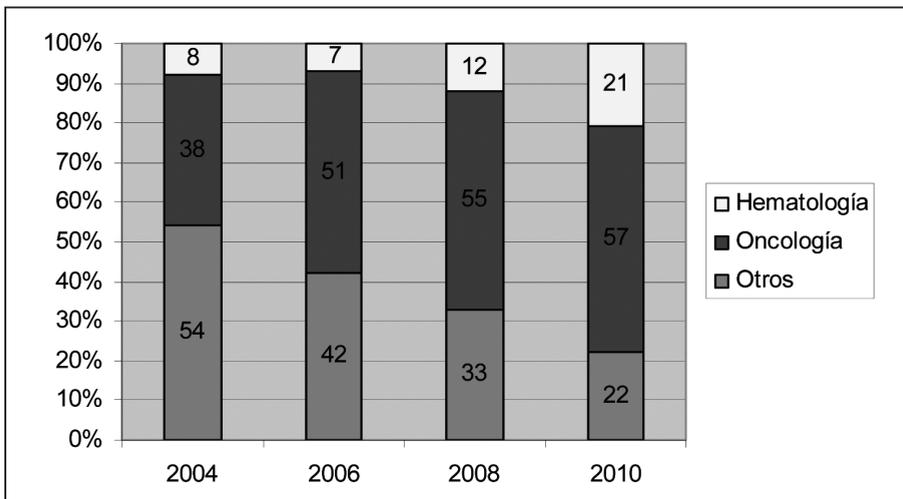


Figura 4. Ensayos clínicos (%) según Unidad Clínica investigadora.

Por otra parte, un hecho destacable es la escasa participación de la mujer como sujeto en los ensayos clínicos a lo largo de la historia de la investigación clínica produciéndose de esta forma sesgos de género (76-79). Como consecuencia, la investigación se ha ocupado más de tratamientos para patologías agudas, centrándose menos en patologías crónicas que precisamente son las que tienen más incidencia en mujeres (80). Con el desarrollo de la farmacocinética se ha comprobado que los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción son claramente diferentes en ambos géneros (81) y, por otra parte, los factores farmacodinámicos responsables del mecanismo de acción del fármaco en cada sexo se ponen en tela de juicio, ya que apenas hay estudios de este tipo.

Sensibilizados con este tema llevamos a cabo un estudio retrospectivo para analizar desde la perspectiva de género 101 ensayos realizados en nuestro centro durante los años 2000-2002 (82). La patología más investigada sin consideración de género fue el cáncer. 17 ensayos incluían según los criterios de inclusión exclusivamente mujeres, 13 exclusivamente hombres y los 71 restantes, que carecían de criterios de inclusión según género, pacientes de ambos sexos (Figura 5).

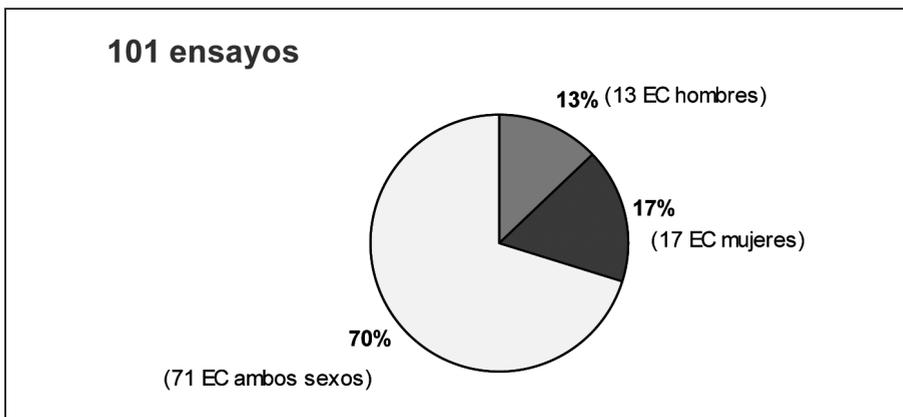


Figura 5. Distribución de Ensayos clínicos según género.

En ensayos de participación exclusivamente femenina la patología más estudiada fue cáncer de mama (70,6%) y las fases de ensayo más frecuentes la III (47,1%) y la II (41,2%). En ensayos de partici-

pación exclusivamente masculina la disfunción eréctil fue la patología más estudiada (92,3%) y la fase III la más frecuente (76,9%).

En ensayos con pacientes de ambos sexos las patologías más estudiadas fueron cáncer de colon (11,3%) y pulmón (11,3%) e insuficiencia renal (9,9%) y la fase más repetida la III (57,7%). El porcentaje de participación global fue de 62,3% de hombres y 37,7% de mujeres (Figura 6). Esta relación de participación de hombres y mujeres de 2 a 1 observada en nuestro medio está en consonancia con la tendencia generalizada a excluir a las mujeres en la investigación clínica (76, 77, 79, 80).

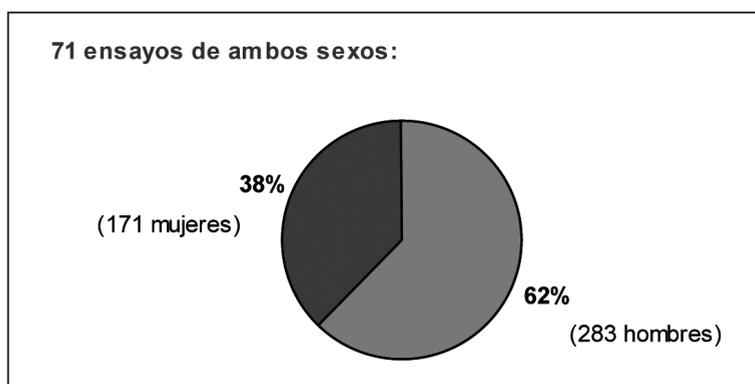


Figura 6. Participación de sujetos en Ensayos clínicos con ambos sexos.

Es necesario recordar que en la selección de los sujetos de un ensayo es importante incluir siempre un número adecuado de pacientes de ambos sexos, que permita analizar los resultados desde una perspectiva de género, con la limitación de carecer frecuentemente de datos de prevalencia según sexo de las diferentes patologías objeto de ensayo.

El análisis por fases manifiesta un predominio de los ensayos en fase III, hecho que, como se ha comentado anteriormente, coincide con la bibliografía y los datos publicados por el Ministerio de Sanidad sobre los protocolos evaluados por los CEIC en España (83, 84). Cabe destacar la importancia de los ensayos en fase II para los realizados sólo en mujeres, que está relacionado con el gran salto cuali y

cuantitativo desde la práctica prohibición absoluta de participación de mujeres en las legislaciones de los años sesenta y setenta (76, 77, 79, 81) hasta la evolución de la situación de los años noventa (3, 85) que ha potenciado su inclusión en fases tempranas del ensayo.

4.2. Participación en el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA)

Los comités éticos son una pieza clave en la realización de ensayos clínicos y otros estudios de investigación. El primer país que los organizó fue Estados Unidos en la década de los sesenta. En España surgen en 1978 con el Real Decreto 944/1978, en el que se menciona por primera vez la participación del farmacéutico de hospital como miembro del Comité de Ensayos Clínicos. Los CEIC actuales se crearon con la Ley 25/1990 del Medicamento y el Real Decreto 561/1993, que han sido reemplazados por la Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y el Real Decreto 223/2004 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (86).

Esta nueva normativa, que entró en vigor el 1 de mayo de 2004, establece el dictamen único para cada país europeo en el caso de los ensayos clínicos multicéntricos, a diferencia de lo que ocurría hasta entonces, ya que cada protocolo debía ser aprobado por el CEIC de cada uno de los centros implicados en la investigación. En España el CEIC encargado de emitir el dictamen único se denomina CEIC de Referencia (5).

En nuestro país, según la normativa vigente (5,7), ningún ensayo clínico podrá ser realizado sin informe previo favorable de un CEIC, que será independiente de los promotores e investigadores y de las autoridades sanitarias. El CEIC debe ser acreditado por el órgano competente de la Comunidad Autónoma, quien determina el ámbito geográfico e institucional y lo comunica a la AEMPS.

En Aragón existían cinco CEIC hasta el 17 de octubre de 2003, fecha en que se creó el CEICA (11), único CEIC acreditado desde entonces que evalúa todos los protocolos de investigación (ensayos clínicos, estudios post-autorización (EPA) y proyectos de investiga-

ción) que se realizan en nuestra Comunidad velando por la correcta aplicación de los aspectos metodológicos, éticos y legales en los protocolos propuestos.

El CEICA depende directamente de la Consejería de Salud y Consumo, si bien se encomienda al Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS) la provisión de medios materiales y personales necesarios para el funcionamiento del Comité (86).

El CEICA deberá estar constituido por un mínimo de 11 miembros, profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, entre los que figurarán al menos un Farmacéutico de Hospital, un Médico con labor asistencial, un miembro del personal de Enfermería, un representante de las Comisiones de Investigación y otro del Comité de Ética Asistencial de los Centros Hospitalarios, un Farmacólogo Clínico, un profesional sanitario experto en epidemiología clínica, un representante del I+CS, un licenciado en Derecho ajeno a la profesión sanitaria, un representante de las Organizaciones de Consumidores y Usuarios y un titulado superior en ciencias biomédicas, personal del I+CS, que actúa como Secretario.

Actualmente el CEICA está constituido por 15 miembros:

- 9 médicos, entre ellos un Farmacólogo Clínico.
- 3 farmacéuticas: 1 Farmacéutica de Hospital, 1 de Atención Primaria y 1 del I+CS que es la Secretaria.
- 1 Diplomada Universitaria en Enfermería.
- 1 Licenciada en Derecho ajena a la profesión sanitaria.
- 1 representante de las Organizaciones de Consumidores y Usuarios.

Además existe una Comisión Permanente que está constituida por 6 miembros: el Presidente, que es un médico con labor asistencial, la Secretaria, la farmacéutica de hospital, un médico con labor asistencial, una médico del I+CS y la diplomada en enfermería. El Pleno se reúne generalmente miércoles alternos y la Permanente el resto de miércoles.

Las funciones del CEICA, según la normativa vigente (5, 11) son ponderar los aspectos metodológicos, éticos y legales, así como el balance de riesgos y beneficios del protocolo, evaluar las modificaciones relevantes de los ensayos clínicos autorizados y realizar un seguimiento del ensayo, desde su inicio hasta la recepción del informe final. Para ello:

1. Evaluará la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, su eficiencia científica y la justificación de los riesgos y molestias previsibles, ponderadas en función de los beneficios esperados para los sujetos y la sociedad.
2. Evaluará la idoneidad del equipo investigador.
3. Evaluará la información escrita sobre las características del ensayo que se dará a los posibles sujetos de la investigación o, en su defecto, a su representante legal, la forma en que dicha información será proporcionada y el tipo de consentimiento que va a obtenerse
4. Comprobará la previsión de la compensación y tratamiento que se ofrecerá a los sujetos participantes en caso de lesión o muerte atribuibles al ensayo y del seguro o indemnización para cubrir las responsabilidades del promotor, investigador y sus colaboradores y del titular del hospital o centro donde se realice el ensayo
5. Conocerá y evaluará el alcance de las compensaciones que se ofrecerán a los investigadores y a los sujetos de la investigación por su participación
6. Realizará el seguimiento del ensayo clínico desde su inicio hasta la recepción del informe final
7. Podrá requerir información completa sobre las fuentes y cuantía de la financiación del ensayo y la distribución de los gastos.

Por lo tanto, los CEIC constituyen una herramienta fundamental para asegurar el correcto control de la investigación clínica y la protección de los sujetos participantes en dicha investigación.

Con el fin de mejorar la operatividad de los Comités, se han propuesto diversas medidas entre las que se incluyen la utilización de un “check list” de evaluación (88) y el empleo de un soporte informático común en la evaluación y el acceso de los Comités al programa-base de datos del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

Nuestro “check list” contempla los siguientes apartados:

- Documentos complementarios: idoneidad del investigador y su equipo, del centro o instalaciones, compromiso del investigador, memoria económica, certificado del seguro.
- Protocolo: justificación, objetivos, criterios de inclusión y exclusión, aleatorización, intervención o tratamiento, seguimiento de pacientes, variable principal y secundarias a valorar, abandonos y retiradas, análisis estadístico, confidencialidad, seguridad y notificación de acontecimientos adversos, condiciones de publicación.
- Valoración ética: principios de no maleficencia, justicia, beneficencia y autonomía, documento de información al paciente, consentimiento informado y asesoramiento por experto externo.

El farmacéutico colabora, no sólo con su conocimiento del tratamiento o fármacos que vayan a utilizarse, sino que contribuye como un miembro más del Comité a la evaluación de los distintos aspectos anteriormente mencionados. Su presencia en el Comité facilita además el flujo de información sobre la situación de los ensayos clínicos en curso entre el Servicio de Farmacia y el Comité: inicios y finalizaciones, nivel de reclutamiento, cancelaciones prematuras y desviaciones de protocolo (89, 90).

La actividad evaluadora del CEICA a lo largo del año 2009 se recoge en la tabla 6:

<i>Documentos evaluados</i>	<i>n</i>
Ensayos clínicos	85
Estudios Post-autorización	4
Proyectos de Investigación	98
Enmiendas relevantes	218
Total	403

Tabla 6. Documentos evaluados durante 2009.

Se ha observado, en consonancia con la aplicación de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica (91), una tendencia creciente en los proyectos de investigación evaluados a lo largo de los siete años de actividad.

Las enmiendas o modificaciones del protocolo en ocasiones han sido de gran trascendencia. Un ejemplo es el avance importante que se consiguió en el tratamiento del cáncer de mama con el ensayo clínico Hera, que era un estudio multicéntrico randomizado de tres brazos, que comparaba la administración del anticuerpo monoclonal trastuzumab durante un año y durante dos años *versus* la no administración de trastuzumab en mujeres con cáncer de mama primario Her 2 positivo que habían completado la quimioterapia adyuvante. La evaluación de la variable principal, que era la supervivencia libre de enfermedad, en un análisis intermedio motivó una enmienda en la que se suprimió el brazo de observación y las pacientes del mismo pasaban a brazo con tratamiento de trastuzumab por la eficacia que este medicamento había mostrado. En nuestro centro tuvimos pacientes en el ensayo con la oportunidad de beneficiarse de esta nueva alternativa terapéutica durante los años 2002-2006. En julio de 2005 se aprobó la enmienda decisiva y en mayo de 2006 la AEMPS autorizó la nueva indicación de trastuzumab en adyuvancia. Como se ve gracias a este ensayo hubo pacientes que cuatro años antes ya se beneficiaron de este tratamiento, aunque en el momento de su inclusión el beneficio sólo era una posibilidad y los resultados

lo que sí permitirían era la obtención de información útil para el tratamiento de futuros pacientes.

La investigación en Aragón está concentrada en la atención especializada y en la provincia de Zaragoza (92), concretamente en 2009, los ensayos clínicos aprobados en el Hospital Universitario Miguel Servet y en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa representaban, respectivamente, el 59% y 30 % del total de los ensayos clínicos en Aragón.

La distribución en función de los objetivos del ensayo del conjunto de Aragón se muestra en la figura 7, destacando por su frecuencia los ensayos en fase III, pero con una representación importante de los de fase II, situación análoga a la expuesta con anterioridad para nuestro centro, el Hospital Universitario Miguel Servet.

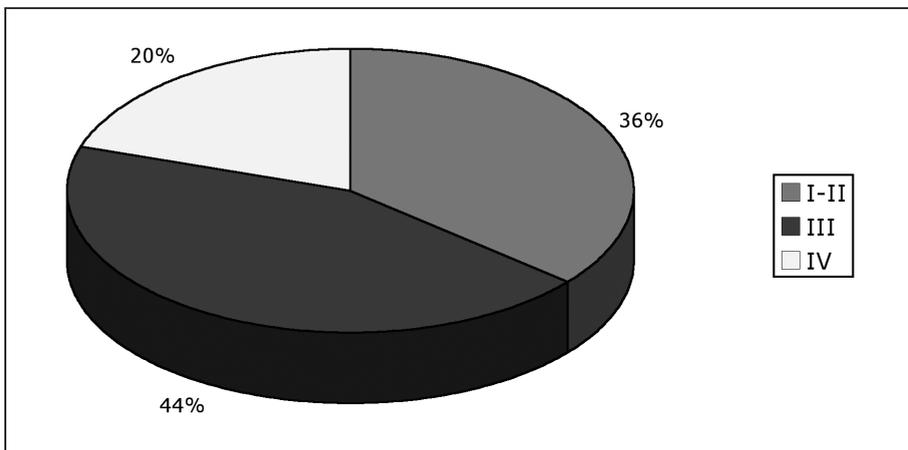


Figura 7. Ensayos aprobados en 2009 según fases de investigación.

Respecto al ámbito de desarrollo, el 65% eran de ámbito internacional y el 35% nacional.

En cuanto al servicio, Oncología concentra la mayor parte de la investigación clínica en Aragón (37%), seguida de Hematología (19%). (Figura 8). Cabe señalar que la concentración en Oncología es todavía más elevada en nuestro centro como se ha referido anteriormente.

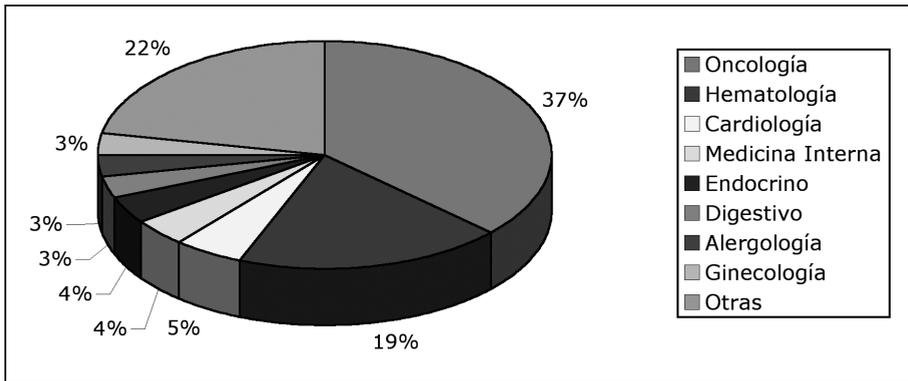


Figura 8. Ensayos aprobados en 2009, por servicio.

En relación con este hecho, el 56% de los fármacos estudiados son agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, mientras que los fármacos del aparato digestivo y metabolismo ocupan el segundo lugar a gran distancia (12%).

La distribución según la metodología ha sido: 28% de diseño no controlado, 36% controlado abierto y 36% controlado enmascarado.

Respecto al promotor, aunque los ensayos clínicos promovidos por la industria farmacéutica son mayoritarios (70%), la contribución de la investigación no comercial, promovida por grupos cooperativos e investigadores ha sido importante en nuestra Comunidad (30%), a pesar de los requerimientos administrativos y económicos que la dificultan (65), como se ha comentado con anterioridad para nuestro centro, en relación también con la investigación en el área de oncohematología, y con una distribución porcentual similar en los dos grandes hospitales que concentran la investigación en Aragón.

A continuación, se resumen las principales deficiencias encontradas al evaluar los ensayos clínicos (Tabla 8). Esta información se obtiene de las aclaraciones que se solicitan tras la primera evaluación de los mismos.

	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Deficiencias en documentos solicitud	32%	16,6%	53 %	57%	84%	52%
Deficiencias en la póliza						
Error en los límites asegurados	30%	35 %	19 %	6%	12%	5%
Error en los plazos de cobertura	68%	40,7%	39 %	31%	26%	31%
Justificación del ensayo dudosa	26%	16,6%	11 %	6%	9%	13%
Diseño inadecuado	40%	20,3%	7 %	14%	5%	16%
No se garantiza la intimidad del paciente (uso de iniciales y/o consultar la historia clínica sin su consentimiento expreso)	78%	72 %	82,4%	56%	69%	28%
Defectos en Hoja de información al paciente	82%	89 %	85 %	86%	94%	91%

Para esta tabla se toma el % de ensayos clínicos sobre el total de evaluados en cada año.

Tabla 7. Comparación de deficiencias en ensayos clínicos, años 2004-2009.

En el epígrafe deficiencias en los documentos de solicitud se incluyen las relativas a memoria económica, firmas de investigadores, ausencia de su currículum y de información sobre suministro de fármacos.

Los datos muestran una mejoría en las garantías de la intimidad de los pacientes (tratamiento de sus datos personales), así como en la adecuación de los límites asegurados en las pólizas, pero no en sus plazos de cobertura. Respecto a los ensayos evaluados en 2009, se han recogido más objeciones a su justificación y diseño que en 2008. La hoja de información al paciente sigue siendo el documento con mayor número de modificaciones solicitadas

Cuando se comparan estas deficiencias con dos revisiones realizadas por el farmacéutico del Comité local del HU Miguel Servet sobre los protocolos de este centro evaluados durante los años 1995 (75) y 2002 (93), se observa que los tipos de aclaraciones y modifi-

caciones solicitadas hacían referencia preferentemente también a aspectos éticos sobre la información proporcionada al paciente y la confidencialidad, aspectos legales relativos a la póliza de seguro y las condiciones de publicación y metodológicos sobre la idoneidad del diseño. Las aclaraciones de tipo metodológico coincidían con lo publicado al respecto (94), destacando en nuestro caso cada vez más los aspectos éticos y legales mencionados, hecho que evidencia la valoración global del protocolo, respetando y preservando los derechos de los participantes en el ensayo clínico, exigencias referidas tanto a nivel nacional como internacional (16, 19-20, 95). Hay que señalar además que el buen funcionamiento de los CEIC repercute no sólo en los programas de I+D+i de nuevos fármacos sino también en la mejora de la calidad asistencial, por cuanto pone a disposición de determinados pacientes, en condiciones controladas, alternativas terapéuticas que no están al alcance de la población general (96).

A pesar de las deficiencias mencionadas hay que señalar que la adecuación a las sugerencias planteadas por el CEICA ha sido importante y sólo se han denegado el 3% de los ensayos clínicos evaluados durante los tres últimos años.

Los tiempos de evaluación de ensayos se han mantenido por debajo de los límites legales (5) con una mediana de 19 días durante el año 2009 y un tiempo máximo de 36 días (sin contar el utilizado por el promotor) en los casos en los que el CEICA era comité de referencia o único.

Periódicamente se realiza una encuesta para conocer el grado de satisfacción de los promotores con el funcionamiento del CEICA mostrándose más del 80% satisfecho o muy satisfecho durante los años 2005-2008 (96) (Figura 9).

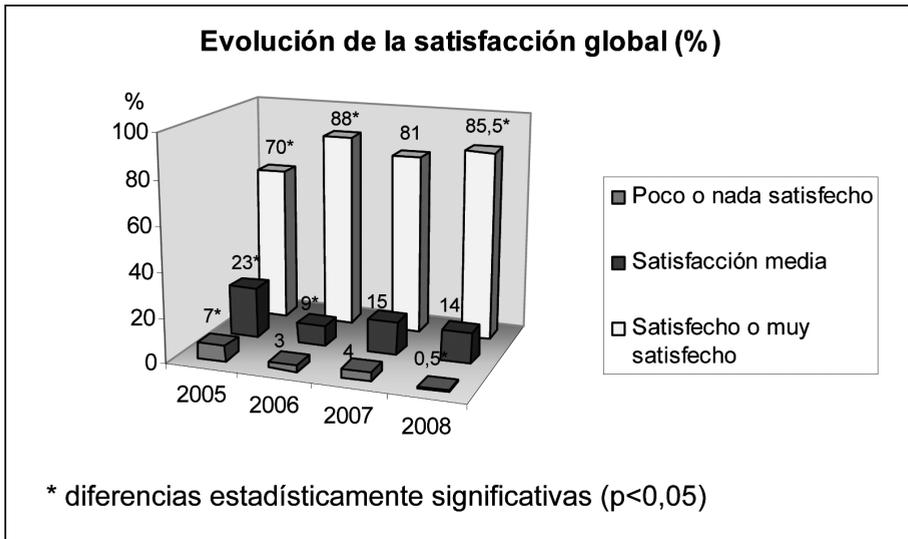


Figura 9.

Cumpliendo con lo establecido en la normativa vigente (5, 11) el CEICA realiza un seguimiento de los ensayos clínicos que se ponen en marcha en Aragón, desde su inicio hasta la recepción del informe final, seguimiento en el que el farmacéutico de hospital tiene un papel fundamental y es el miembro del Comité, junto con la Secretaria, que colabora más activamente, ya que es el profesional que tiene mayor acceso a la información por su intervención directa desde el Servicio de Farmacia en la fase de ejecución de los ensayos.

La tabla 8 recoge la distribución de ensayos clínicos activos en 2009 por centro indicando los servicios con mayor actividad investigadora en cada uno.

<i>Centro (Total EC por centro)</i>		<i>Servicio (n.º EC)</i>	
Atención Primaria	21	Atención Primaria	21
Centros de Especialidades	1	Ginecología	1
Hospital de Alcañiz	1	Nefrología	1
Hospital de Barbastro	11	Oncología	11
H. Ernest Lluch de Calatayud	1	Oncología	1
H. Clínico Univ Lozano Blesa	126	Oncología	71
		Digestivo	13
		Hematología	11
Hospital Obispo Polanco	4	Oncología	4
Hospital Royo Villanova	3	Hematología	2
Hospital San Jorge	17	Digestivo	6
		Reumatología	3
Hospital Univ. Miguel Servet	146	Oncología	83
		Hematología	29
Centros privados	3	Neurofisiología	3
Total	334		

Tabla 8. EC activos en 2009 por centro y servicio más investigador.

En este caso se considera que la unidad de análisis es el número de ensayos por centro, teniendo en cuenta que el mismo ensayo se puede realizar en varios centros, obteniéndose un total de 334 ensayos.

El seguimiento administrativo que lleva a cabo el CEICA tiene como objetivo conocer la situación del ensayo y para ello se solicita diferente información a los promotores e investigadores principales, que se detalla a continuación:

— Informe anual de seguimiento*.

- Notificaciones sobre la marcha del estudio: aprobación de la AEMPS, apertura de centro, inclusión del primer paciente, finalización, cierre de centro.
- Actualización de la póliza de seguro*.
- Informes de seguridad (perfil de seguridad del fármaco y acontecimientos adversos graves notificados en el centro).
- Informe final.
- Publicaciones.

* incluidos como indicadores de seguimiento en el Sistema de Calidad.

La situación de desarrollo de los ensayos clínicos que han estado en activo en el año 2009 en Aragón se resume en la tabla 9:

EC en curso (en activo a 31/12/2009)	177
EC finalizados según protocolo durante 2009	29
EC interrumpidos de forma prematura en 2009	16
EC activos a lo largo de 2009	222

Tabla 9. Ensayos clínicos en activo durante 2009.

La descripción de los motivos de interrupción prematura de los ensayos se presenta en la tabla 10. El motivo más frecuente de cancelación de ensayos por el promotor ha sido la falta de eficacia del fármaco experimental evidenciada en análisis intermedios y, en el caso de cierre prematuro por aspectos locales, la falta de reclutamiento.

Ensayos clínicos cancelados	8
Falta de eficacia del fármaco	6
Pérdida de interés científico/comercial	2
Cierres prematuros de centros*	13
Falta de reclutamiento	8
Motivos ligados al investigador o al centro	5

* Un mismo ensayo se cierra en varios centros

Tabla 10. Motivos de interrupción prematura en 2009.

Durante el año 2009 se recibieron 811 notificaciones sobre ensayos clínicos de las cuales en la tabla 12 se listan los motivos más relevantes. Hay que tener en cuenta que varias de las notificaciones pueden referirse a un mismo ensayo.

Informes anuales	128
Informes de seguridad del fármaco	97
Notificaciones de inicio de centro	84
Finalización o cancelación de ensayos	79
Notificaciones de cierre de centro	38
Información sobre período de reclutamiento	37
Informes finales	27
Otras	321
TOTAL	811

Tabla 11. Notificaciones más relevantes recibidas en el CEICA en 2009.

Respecto al seguimiento de los indicadores de calidad, se observó que en el 18% de los ensayos que estuvieron activos durante 2009 no se recibieron los informes anuales preceptivos correspondientes

a dicho año, a pesar de que se solicitó expresamente, tanto a los promotores como a los investigadores principales y en 31 ensayos activos el promotor no ha remitido al CEICA la renovación de la póliza una vez caducada pese a haber sido solicitada.

La actividad de seguimiento es importante porque permite obtener información actualizada sobre los ensayos en activo y disponer de información útil para valorar la idoneidad del investigador/centro en futuros ensayos.

La inclusión de indicadores de seguimiento en el Sistema de Gestión de Calidad del Comité y su evaluación periódica permite además la planificación anual y la implantación de medidas de mejora. El CEICA obtuvo en diciembre de 2005 el Certificado ISO 9001:2000 para el Sistema de Gestión de Calidad de las actividades del Comité (98). Desde entonces se ha mantenido este sistema, cumpliendo con los procedimientos establecidos en la norma ISO.

La política de calidad del CEICA no ha sufrido cambios durante este periodo y sigue siendo: “Asegurar un proceso de evaluación ágil y eficiente de la investigación clínica en Aragón así como un correcto seguimiento de la misma, mediante un sistema de mejora continua de la calidad orientado a cumplir los requisitos legales aplicables a la investigación clínica y satisfacer las expectativas de los agentes implicados”.

5. CONCLUSIÓN

Como conclusión recordar el importante papel del farmacéutico de hospital en el desarrollo de los ensayos clínicos en Aragón.

En primer lugar por su participación directa en la fase de ejecución de los ensayos mediante la gestión de los medicamentos en investigación, garantizando su correcta utilización.

Resaltar que la dispensación rigurosa es la aportación fundamental del farmacéutico a la seguridad de los pacientes y al correcto desarrollo de los ensayos clínicos. Se contribuye de este modo al cumplimiento terapéutico y a su adecuación al protocolo, aspecto de gran trascendencia, ya que el fallo en la observancia del tratamiento puede invalidar los datos del sujeto e influir decisivamente en los resultados del ensayo.

El farmacéutico proporciona asimismo apoyo logístico a los investigadores y al promotor y presta una colaboración eficaz a los monitores en el seguimiento de los ensayos.

Finalmente, destacar que como miembro del CEICA colabora en la evaluación de los ensayos y, especialmente, en las tareas de seguimiento, por ser el profesional que mejor conoce la situación de desarrollo de los ensayos, contribuyendo de este modo a la optimización de la investigación clínica en Aragón.

He dicho

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Bakke OM, Carné X, García-Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Fundamentos básicos, metodología y práctica. Barcelona: Doyma; 1994.
2. Tordera M, Poveda JL. Investigación e investigación con medicamentos. En: Martínez C ed. Ensayos clínicos en España. Ética, normativa, metodología y aspectos prácticos. Madrid: Astellas Pharma: 2010; 9-33.
3. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de los ensayos clínicos con medicamentos. BOE n.º 114, de 13 de mayo.
4. Ministerio de Sanidad y Consumo. Ensayos clínicos en España. Monografías Técnicas, n.º 7. Madrid: Publicaciones, Documentación y Biblioteca del Ministerio de Sanidad y Consumo; 1988.
5. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE n.º 33, de 7 de febrero.
6. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de la Unión Europea, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. DOCEL 121/34, de 1 de mayo.
7. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y Uso Racional de los medicamentos y productos Sanitarios. BOE n.º 178, de 27 de julio.
8. 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 n.º 38, de 13 de febrero.

9. Ley 4/1999, de 25 de marzo, de Ordenación Farmacéutica para Aragón. BOA n.º 39, de 6 de abril.
10. Decreto 26/2003, de 14 de febrero, del Gobierno de Aragón, por el que se crea el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón. BOA n.º 23, de 26 de febrero.
11. Decreto 286/2003, de 18 de noviembre, del Gobierno de Aragón, por el que se aprueba el Reglamento de los Servicios de Farmacia Hospitalaria y los depósitos de medicamentos. BOA n.º 144, de 1 de diciembre.
12. Stolar MH. Pharmacy-coordinated investigational Drugs Services. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists; 1982.
13. Pérez-Peiró C, Porta B, Cholvi M, Jiménez-Torres NV. Procedimientos normalizados del Servicio de Farmacia para el desarrollo de los ensayos clínicos. *Farm Hosp*. 2004; 28: 36-47.
14. Ferrer MI. La gestión de las muestras de ensayo por el Servicio de Farmacia. *Boletín ICB* 1995; (15): 9-12.
15. American Society of Health-System Pharmacists. ASPH Guidelines for the use of Drugs in Clinical Research. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 55: 369-76.
16. Suñé MP, Montoro JB. Participación del farmacéutico de hospital en la realización de ensayos clínicos. *El farmacéutico de hospitales* 2003; 145: 29-34.
17. Gómez B. Ensayos clínicos y farmacia hospitalaria. Barcelona: Ed Mayo; 2007.
18. Normas de Buena Práctica Clínica. Agencia Española del Medicamento. En:<http://www.aemps.es/actividad/sgInspeccion/docs/guiaBPC-oct08.pdf>.
19. Lamport JM, Stewart BJ. Role of the pharmaceutical profesión in clinical trials. *Pharm J* 1986; 237: 722-3.
20. Gouveia WA, Decker EL. Regulatory Authority affecting American Drug Trials: Role of the Hospital Pharmacist. *Drug Inf J* 1993; 27: 129-34.
21. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP Guidelines for the Use of Investigational Drugs in Institutions. *Am J Hosp Pharm* 1983; 40: 449-51.

22. Council Pharmaceutical Society. Guidelines for dealing with clinical trials. *Pharm J* 1985; 234: 322.
23. Joint Commission on Accreditation of Hospitals. Accreditation manual for hospitals. Chicago: Joint Commission on Accreditation of Hospitals; 1986.
24. Santos PM, Oliveira MG, Costa LA, Noblat L. La investigación clínica con medicamentos: una oportunidad práctica para el farmacéutico hospitalario. *Farm Hosp* 2006; 30: 124-9.
25. Gómez B, Placeres M, López Y, Domínguez P. Certificación de los procesos de gestión de muestras en investigación clínica en un servicio de farmacia hospitalario según normativa UNE-ISO-9001:2000. *Med Clin (Barc)* 2009; 133: 479-85.
26. Directiva 2003/94/CE de la Comisión de 8 de octubre de 2003, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano. DOCEL 262/22, de 14 de octubre.
27. Ministerio de Sanidad y Consumo: Normas de correcta fabricación. Medicamentos de uso humano y medicamentos veterinarios. Madrid: MSC; 2002.
28. Directiva 2005/28/CE de la Comisión de 8 de abril de 2005, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos. DOCEL 91/13, de 9 de abril.
29. Fabricación de medicamentos en investigación (anexo 13). En: (26): 185-97.
30. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP Guidelines for the Use of Investigational Drugs in Organized Health-Care Settings. *Am J Hosp Pharm* 1991; 48: 315-9.
31. Agustín MJ, Idoipe A, Viñuales MC, Pérez-Landeiro A, Allende-Bandrés MA, Palomo P. Calidad de identificación de muestras para investigación clínica. *Farm Hosp*. 2001; 25 (Supl): 136.
32. Arenere M, Idoipe A, Alonso V, Agustín MJ, Casajús MP, Palomo P. Evolución de la calidad de la identificación de las muestras para investigación clínica tras la aplicación de la normativa europea. *Cienc Technol Pharm* 2006; 16: 131-7.

33. Agustín MJ, Idoipe A, Viñuales MC, Pérez-Landeiro A, Allende-Bandrés MA, Palomo P. Evaluación de la calidad de la identificación de muestras para investigación clínica durante cinco años. *Cienc Tecnol Pharm* 2002; 12: 123-31.
34. Cuaresma E. Cómo mejorar la comunicación entre los distintos implicados en un ensayo clínico. En: II Seminario sobre ensayos clínicos en España. Madrid: Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1996; 45-53.
35. Abel JF, Moore RA, Foster TJ. Use of a Personal Computer to Support an Investigational Drug Service. *Hosp Pharm* 1990; 25: 127-33.
36. Idoate A, Caínzos MD, Idoipe A. Ensayos Clínicos. En: Bonal J, Domínguez-Gil A. *Farmacia Hospitalaria*, 2.ª ed. Madrid: Editorial Médica Internacional, 1993; 645-91.
37. Serrano C, Agustín MJ, Picaza E, Alonso V, Idoipe A, Palomo P et al. Calidad de la identificación de las prescripciones de quimioterapia para pacientes en ensayo clínico. *Aten Farm* 2008; 10: 222-6.
38. Agustín MJ, Allende-Bandrés MA, Idoipe A, Viñuales MC, Palomo P, Mendaza M. Ensayos clínicos en Oncología y Hematología durante seis años. *Cien Tecnol Pharm* 2003; 13: 67-72.
39. Alonso V, Idoipe A, Serrano C, Vicente C, Huarte R, Palomo P. Evolución de los ensayos clínicos en un hospital de referencia durante los tres últimos años. *Aten Farm* 2007; 9: 347-57.
40. Idoipe A. La calidad en la investigación. Ensayos clínicos. *Rev Calid Asist* 1998; 13: 74-82.
41. Ruiz-López P, Martínez-Hernández J, Alcalde-Escribano J. Gestión de procesos en el Hospital Universitario 12 de Octubre. *Rev Adm Sanit* 2006; 4: 233-49.
42. Delgado O, Escrivá A, Vilanova M, Serrano J, Crespí M, Pinteño M et al. Estudio comparativo de errores con prescripción electrónica *versus* prescripción normal. *Farm Hosp.* 2005; 29: 228-35.
43. Real JM, Agustín M.ªJ, Serrano MC, Idoipe A, Palomo P, Abad R. Mejora de la calidad de la especificación de la inclusión en ensayo clínico sobre prescripciones en quimioterapia. *Rev Calid Asist* 2009; 24: 280-6.
44. Font I, Climent C, Poveda JL. Calidad del proceso farmacoterapéutico a través de errores de medicación en hospital terciario. *Farm Hosp.* 2008; 32: 274-9.

45. Idoate A, Idoipe A. Investigación y ensayos clínicos. En: Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde E, eds. Farmacia Hospitalaria 3.ª ed. Madrid: Fundación Española de Farmacia Hospitalaria; 2002: 325-62.
46. Laporte JR. Principios básicos de investigación clínica. Madrid: Zéneca Farma/Ergon; 1993.
47. Picaza E, Agustín MJ, Varela I, Serrano N, Navarro H, Idoipe A. Evolución de la actividad del área de ensayos clínicos de un servicio de Farmacia durante los años 2002-2006. Rev OFIL 2007; 17: 15-20.
48. Gómez B, Placeres M, Suñé MP, Mur A, Tordera M, Idoipe A et al. Análisis conjunto y evolución de las actividades farmacéuticas relacionadas con ensayos clínicos en cinco hospitales españoles de tercer nivel. Aten Farm 2009; 11: 287-94.
49. Sánchez C, Duch A, Yepes A, Goyache MP, Herreros de Tejada A. Current situation of oncological clinical trials: a comparative análisis. Proceedings of the 12 th EHJP Congreso; 2007 Mar 21-23; Bordeaux, France. Poster n.º M8.
50. Hernández J, Doménech L, Gil I, Tordera M, Condomina J, Poveda JL. Análisis de la evolución de las características de los ensayos clínicos y la actividad generada en un servicio de farmacia durante los años 2004-2006. Farm Hosp. 2006; 30 (n.º ext 1): 86-7.
51. Montes M, Domingo M, Criado L, Salazar M, Márquez J, López A. Clasificación y evolución de los ensayos clínicos en un hospital general durante el periodo 2003-2004. Farm Hosp. 2006; 30 (n.º ext 1): 87-8.
52. Vázquez JR, Moncín C, Huarte R, Idoipe A, Palomo P, Marco R. Ensayos clínicos: Participación del Servicio de Farmacia. Farm Clin 1995; 12: 178- 88.
53. Phillips MS. Clinical research: ASHP guidelines and future directions for pharmacists. Am J Health Syst Pharm 1999; 56: 344-6.
54. La investigación clínica y el servicio de farmacia (editorial). El farmacéutico hospitales 2003; (145): 3.
55. Frías J. Guía ICH de buena práctica clínica. Implicaciones para los CEIC. ICB 2001; (39): 17-20.
56. Idoipe A, Bernabé S, Agustín MJ, Serrano MC, Real JM, Abad R. Análisis de la evolución de la actividad del área de ensayos clínicos de un Servicio de Farmacia durante los tres últimos años. Farm Hosp. 2009; 33 (Especial Congreso): 114.

57. Pitch J, Carné X, Arnaiz JA, Gómez B, Trilla A, Rodés J. Role of a research ethics committee in follow-up and publication of results. *Lancet* 2003; 361: 1015-6.
58. Solano MD, Navarro H, Mendaza M, Peralta MT, Palomo P, Idoipe A. Aproximación a los ensayos clínicos en los hospitales de la Zona II de SEFH. *Revista SEFH* 1990; 14: 43-6.
59. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Jornadas de Actualización sobre Ensayos Clínicos. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 1990.
60. Estadísticas del CC-CEIC's: revisión 2006. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2007; 31: 34.
61. Ensayos Clínicos en España (1982-1988). Colección Monografías Técnicas. n.º 17. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1990.
62. La adecuación del grupo control. *Boletín ICB* 1992; (4): 17-20.
63. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Evaluación de la Calidad de los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Madrid: Jarpyo Editores, 1994.
64. Díaz-Rubio E (coordinador). El ensayo clínico en oncología. Madrid: Ediciones Ergon, 1995.
65. Mahillo E. Aplicación del Real Decreto 223/2004 de ensayos clínicos con medicamentos: Punto de vista de la investigación independiente. *Inv Clin Farm* 2004; 1: 35-8.
66. Serrano MA. Las exigencias de la investigación clínica. ¿Hacia un colapso de los CEIC?. Punto de vista de la administración. *ICB digital* 2004; 22: 2-6. (<http://www.icbdigital.org/icbdigital/pdf/articulo22.pdf>).
67. Laguna-Goya N, Serrano MA, Gómez-Chacón C. Revisión de la legislación sobre la investigación clínica en el Sistema Nacional de Salud y los servicios de farmacia hospitalaria. *Farm Hosp.* 2009; 33: 281-4.
68. Gómez B. Legislación sobre la investigación clínica en el Sistema Nacional de Salud y los servicios de farmacia hospitalaria (carta al director). *Farm Hosp.* 2010; 34: 210-1.
69. Gil A. Ensayos Clínicos Hospital La Paz. En: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Jornadas de Actualización sobre Ensayos Clínicos. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 1990: 231-47.

70. Jiménez JM. El ensayo clínico en oncología: conceptos generales. ICB 2000; (34): 9-12.
71. Alfaro V, Prats M, Nadal J, Alami M. Investigación clínica farmacológica de Fase I en España: (II) I+D en compañías farmacéuticas. Aten Farm 1999; 1: 191-5.
72. García A. ¿Por qué hemos llegado a un techo en los Ensayos Clínicos en España?. Actualidad en Farmacología y Terapéutica 2003; 1: 141-2.
73. Avendaño C, Casas A, Dal-Ré R, Gomis R, Gracia D, Moreno A et al. Grupo de Estudio del dictamen Único en Ensayos Clínicos Multicéntricos (GEDUEM). Comités éticos de investigación clínica y “dictamen único” de los ensayos clínicos multicéntricos. Med Clin (Barc) 2003; 120: 180-8.
74. González A, Hernández G. ¿Necesitamos 58 documentos diferentes para evaluar un ensayo clínico en España?. Inv Clin Farm 2006; 3: 79-83.
75. Idoipe A, Amador MP, Carcelén J, Salvador T, Mendaza M, Loris C. Evaluación de protocolos y seguimiento de ensayos clínicos por el Servicio de Farmacia y el Comité Ético de Investigación Clínica. Cienc Pharm 1998; 8: 3-10.
76. McCarthy CR. Historical Background of Clinical Trial Involving Women and Minorities. Acad Med 1994; 69: 695-8.
77. Merkatz RB, Junod SV. Historical Background of changes in FDA policy on the study and evaluation of drugs in women. Acad Med 1994; 69: 703-7.
78. Meinert CL, Gilpin AK. Estimation of gender bias in clinical trials. Statist Med 2001; 20: 1153-64.
79. Cascales-Pérez S, Ruiz-Cantero MT, Pardo MA. Ensayos clínicos con rofecoxib: análisis de la información desde la perspectiva de género. Med Clin (Barc) 2003; 120: 207-12.
80. Valls C. El estado de la investigación en salud y género. En: Miqueo C, Tomás C, Tejero C, Barral MJ, Fernández T, Yago T (editores). Perspectivas de género en salud. Fundamentos científicos y socioprofesionales de diferencias sexuales no previstas. 1.ª ed. Madrid: Minerva; 2001: 175-95.
81. Kaltenbach ML, Dukic I. The gender divide: how sex affects drug response. Hospital Pharmacy Europe 2002; (6): 80-3.

82. Arenere M, Cilveti-Sánchez U, Idoipe A, Izuel-Rami M, Navarro H, Palomo P. Influencia del género en investigación clínica. *Farm Hosp.* 2004; 28: 445-53.
83. Aleis- Martínez JE. Situación del ensayo clínico en España: año 2001. *ICB* 2001; (39): 21-9.
84. Galende I, Bosch F, Baños JE. La formación de los miembros de los CEIC. Experiencia de dos seminarios realizados por la Fundación Dr Esteve. *ICB digital* 2002; (7): 2-8. (<http://www.icbdigital.org/icbdigital/pdf/articulo/articulo7.pdf>).
85. Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluations Drugs. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. *Federal Register* 1993; 58: 39409-11.
86. Abad F, Ortega M, Ochoa D. CEIC. Composición. Funciones. En: Martínez C ed. *Ensayos clínicos en España. Ética, normativa, metodología y aspectos prácticos*. Madrid: Astellas Pharma; 2010: 101-20.
87. Orden de 1 de diciembre de 2003, del departamento de Salud y Consumo, por la que se encomienda al Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud el ejercicio de las funciones administrativas propias de la secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón mediante la aportación de los recursos materiales y humanos necesarios para su funcionamiento. BOA n.º 150, de 17 de diciembre.
88. Galduf J, Gallego C, Escrivá J, Montserrat V. Ensayos clínicos: elaboración de una lista guía para la valoración de protocolos. *Farm Hosp.* 1995; 19: 17-23.
89. Ensayos clínicos. Número monográfico. *El Farmacéutico Hospitales* 1994; (52).
90. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. *Trials. Dispensación y Control de Medicamentos en Investigación Clínica*. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria/Glaxo; 1995.
91. Ley 14/2007 de 3 de julio, de Investigación Biomédica. BOE n.º 159, de 4 de julio.
92. Loris C, González M, Aibar C, Comet P, Henández G, Idoipe A, Magdalena J, de Manuel E, Oliván JA, Perfecto J, Prados A, Puzo J, Torrente S. Experiencia de un año de funcionamiento del CEIC de Aragón (CEICA). XIV Congreso Nacional de Hospitales. Zaragoza, 17-20 de mayo de 2005. Póster n.º 89.

93. Idoipe A, Villar I, Agustín MJ, Arenere M, Palomo P, Mendaza M. Hospital pharmacist's contribution as member of a local independent ethics committee. *EJHP-P* 2005/6; II: 27-32.
94. Ortega R, Dal-Ré R. Comités de Ensayos Clínicos: duración del proceso de revisión y aprobación de protocolos en España. Un estudio prospectivo. *Boletín ICB* 1996; (17): 1-4.
95. Sádaba B. Las exigencias éticas y legales de la investigación clínica. ¿Hacia un colapso de los CEIC?. *ICB digital* 2003; (14): 3-6. (<http://www.icbdigital.org/icbdigital/pdf/articulo/articulo14.pdf>).
96. Galende I. Cómo agilizar el funcionamiento de los Comités Éticos de Investigación Clínica. En *II Seminario sobre Ensayos Clínicos. Cómo agilizar la realización de ensayos clínicos en España*. Madrid: Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo: 1996: 66-73.
97. Idoipe A, Prados A, Torrente S, Loris C, Grupo de Trabajo CEICA. Satisfacción de los promotores de ensayos clínicos con el funcionamiento del Comité Ético de Investigación clínica de Aragón (CEICA). En: *Libro de Ponencias y Comunicaciones. 26.º Congreso de la Sociedad Española de Calidad Asistencial y 4.º Congreso de la Sociedad Aragonesa de Calidad Asistencial*. Zaragoza: Sociedad Española de Calidad Asistencial; 2008: 405.
98. González M, Idoipe A, Prados A, Loris C. Implantación de un sistema de gestión de calidad en los comités éticos de investigación clínica. La experiencia de Aragón. *ICB digital* 2007; (47): 2-12. (<http://www.icbdigital.org/icbdigital/pdf/boletines/Digit47.pdf>).

