



ReFORMÚLaTE

MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN EN CÁNCER: CUESTIONES PRÁCTICAS

“Preguntas y respuestas”

MARÍA SERRANO ALONSO

*Clínica Universidad de Navarra / Farmacéutica adjunta
Unidad Ensayos Clínicos*

¿Cuándo debe un Medicamento en Investigación Clínica (MIC) ser considerado como medicamento peligroso?

1. Siempre, ya que la información disponible sobre su seguridad es generalmente limitada.
2. Cuando su estructura o perfil de toxicidad sea similar al de un medicamento conocido y considerado peligroso.
3. Cuando no dispongamos de datos que garanticen su seguridad.
4. 2 y 3 son correctas.

Medicamento peligroso

✓ National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) 2020

- Medicamentos con riesgo relacionado con:

- Actividad carcinogénica
 - Actividad teratogénica
 - Actividad genotóxica
 - Actividad tóxica proceso reproductivo
 - Actividad tóxica sobre un órgano concreto a dosis bajas
- Nuevo fármaco similar a otro con esos riesgos



NIOSH List of Hazardous Drugs
in Healthcare Settings, 2020

✓ Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) 2016

✓ Safety Data Sheet del medicamento

SAFETY DATA SHEET		Version 7.0
according to Regulation (EC) No. 1907/2006		Revision Date 28.07.2021
		Print Date 25.11.2022
		GENERIC EU MSDS - NO COUNTRY SPECIFIC DATA - NO OEL DATA
SECTION 1: Identification of the substance/mixture and of the company/undertaking		
1.1 Product identifiers		
Product name	:	Paclitaxel
Product Number	:	T7402
Brand	:	Sigma
REACH No.	:	A registration number is not available for this substance as the substance or its uses are exempted from registration, the annual tonnage does not require a registration or the registration is envisaged for a later registration deadline.
CAS-No.	:	33069-62-4
1.2 Relevant identified uses of the substance or mixture and uses advised against		



¿Recomendarías el uso de Sistemas Cerrados de Transferencia de Medicamentos (SCTM) para la preparación de MIC?

1. Sí, para todos los MIC.
2. Sólo en el caso de MIC clasificados como antineoplásicos.
3. Sí, en el caso de MIC potencialmente peligrosos para los que no haya evidencia de incompatibilidad con los SCTM.
4. Sí, para todos los MIC potencialmente peligrosos.

Medicamento peligroso

Manejo

✓ Guías

- American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)
- Occupational Safety and Health Administration (OSHA)
- International Society of Oncology Pharmacy Practicioners (ISOPP)
- Farmacopea americana-Chapter 800



2017

Authorized reprint for individual use only.
Must be downloaded with registration directly from www.usp.org

USP General Chapter <800>
*Hazardous Drugs –
Handling in Healthcare Settings*

Reprinted from USP 40—NF 35, Second Supplement (2017)

Links For Supplemental Resources

- [Information on USP General Chapter <800>](#)
- [USP General Chapter <800> FAQs](#)
- [USP General Chapter <800> Education Courses](#)
- [Sign up for USP updates](#)

Sistemas Cerrados de Transferencia de Medicamentos (SCTM)/Closed System Transfer Devices (CSTD)

Sistemas que mecánicamente no permiten la transferencia de **contaminantes ambientales** dentro del dispositivo, ni el escape de **fármacos** de alto riesgo o sus **vapores** fuera del mismo (NIOSH).

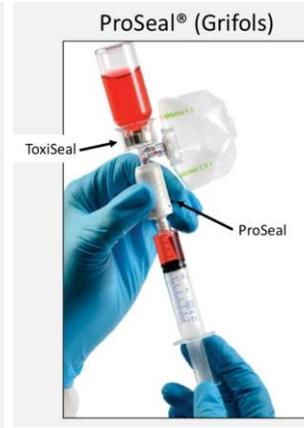
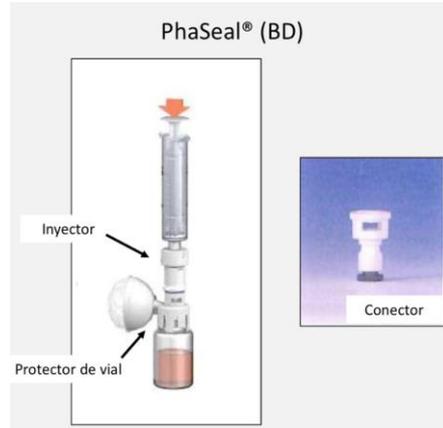
Permiten hacer **“más seguras” las manipulaciones habituales:**

- ✓ **Disolución** de sustancias liofilizadas (igualar presiones)
- ✓ **Trasvase seguro** de sustancias líquidas (envase a contenedor final)
- ✓ **Reducción del riesgo de derrames y exposiciones accidentales** en la **administración**
- ✓ **Evitar pinchazos** accidentales por utilización de dispositivos punzantes

FDA: CSTD **ONB (Optimal Normal Basis)**

- ✓ Dispositivos que en el ámbito sanitario permiten la reconstitución y transferencia de antineoplásicos y medicamentos peligrosos reduciendo la exposición del personal sanitario.

Algunos CSTD ONB



Otros sistemas con conexiones cerradas

ChemoClave® con Genie® (ICU Medical)



ChemoClave® (ICU Medical)



Smartsite® - Texium® (BD)



Mini-Spike 2 Chemo® - Puresite® (Palex)



Fase del circuito Actividades que pueden dar lugar a exposiciones

Recepción • Entrar en contacto con residuos de MP presentes en la parte externa de viales, recipientes, superficies de trabajo, suelos y productos farmacéuticos finales

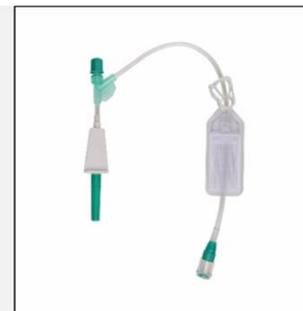
Transporte • Logística de MP en el hospital

Preparación

- Fraccionar o machacar comprimidos y abrir cápsulas
- Manipular MP en forma líquida
- Pesar o mezclar principios activos de MP
- Reconstituir medicamentos en polvo o liofilizados
- Cargar y diluir MP
- Expulsar el aire de jeringas cargadas de MP
- Manipular residuos contaminados generados en cualquier etapa del proceso
- Desactivar, descontaminar, limpiar y desinfectar zonas contaminadas por MP
- Realizar el mantenimiento de equipos e instalaciones contaminados por MP

Administración

- Administrar MP por vía intramuscular, subcutánea o intravenosa
- Generar aerosoles durante la administración, por inyección intravenosa directa o infusión intravenosa
- Cebado el equipo de infusión intravenosa con una solución del medicamento
- Realizar determinados procedimientos especializados (como quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria)



Limitaciones para el uso de SCTM con MIC

-Trabajar con los promotores

- Adaptar los **protocolos de elaboración** de MIC
- Asegurar **compatibilidad** con los materiales
- Asegurar **precisión** en las dosis (no pérdida de dosis)

Volumen muerto variable y volumen extraíble con algunos SCTM

-Conseguir un **medicamento** a administrar **seguro**

Partículas externas: fragmentos de tapón por el uso de punzones, materiales de construcción del SCTM (silicona, polietileno) y lubricantes (talco, aceite de silicona).



¿Recomendarías el uso de SCTM para la preparación y administración de MIC biológicos?

1. Sí, siempre que no se haya demostrado la no peligrosidad del MIC.
2. Sí, siempre que se haya demostrado la compatibilidad del MIC con los SCTM.
3. Sólo en el caso de MIC potencialmente peligroso para el que se haya estudiado y demostrado la compatibilidad con los SCTM.
4. Sólo en el caso de que así se indique en el manual de farmacia.

¿Puede el uso de SCTM afectar negativamente a la calidad de los medicamentos?

An Industry Perspective on the Challenges of Using Closed System Transfer Devices with Biologics and Communication Guidance to Healthcare Professionals

Ganapathy Gopalrathnam^{a,*}, Frankie Petoskey^d, Barbara Küll^e, Alpa Bhattacharyyaⁱ, Lori Burton^g

-**Componentes** de los **SCTM** que pueden causar problemas de **compatibilidad**, inestabilidad física y química, y pérdida de MIC (adsorción).

An Industry Perspective on the Challenges of Using Closed System Drug-Transfer Devices With Biologics and Communication Guidance to Healthcare Professionals

Ahmed Besheer^a, Lori Burton^g, Pierre Goldbach^e, Qingyan He^f, Chakravarthy Narasimhan^g, Sarah Weiser^j, Camellia Zam

-El uso de SCTM se ha asociado con la formación de **partículas finas insolubles** (gotas de aceite de silicona). Los **MAB** pueden formar **agregados** con estas partículas. Problema de seguridad?

-**Volúmenes muertos** de los SCTM variables (0,04 - 1 mL) que puede dificultar la **dosificación** del MIC (volúmenes pequeños).

Overcoming Challenges of Implementing Closed System Transfer Device Clinical In-Use Compatibility Testing for Drug Development of Antibody Drug Conjugates

ang
on 98021

109 (2020) 761-768

ices With
ive

, Sarah Weiser³,

109 (2020) 22-29

¿Puede el uso de SCTM afectar negativamente a la calidad de los medicamentos?

NIOSH list 2020

NIOSH 2020 draft: only a few biologics included, mainly ADCs (due to potential cleavage of the payload)

New criteria to be evaluated to be added as HD

Anticuerpos
conjugados

Necesidad de conocer, aclarar y compartir **información** sobre:

- ✓ los SCTM disponibles en el mercado
- ✓ la selección de SCTM tras pruebas rigurosas
- ✓ la evaluación de la seguridad de los MIC

Estudios de compatibilidad **con anticipación**

Respecto a la contabilidad de MIC devuelta por los pacientes,

1. Se debe hacer en el Servicio de Farmacia, con las medidas de protección adecuadas para el personal que la realiza.
2. Se debe hacer durante las visitas de monitorización del ensayo clínico.
3. Se debe hacer un doble chequeo y registrar la cantidad de MIC devuelta en los logs de contabilidad del promotor.
4. Sólo se hará en el caso de MIC no peligrosa.

MIC devuelta por los pacientes

- Circuito de atención al paciente
- Coordinación con visita enfermería/coordinador del ensayo clínico
- Contabilidad y registro. Doble chequeo necesario?
- Registro de la destrucción?



01

Preestudio

La visita preestudio puede ser presencial o remota.

02

Inicio

La visita de inicio deberá acordarse con el SF, de acuerdo con su disponibilidad y de forma coordinada con el investigador principal. Esta visita podrá ser presencial o remota, según las condiciones del protocolo y lo acordado con ambas partes.

03

Ejecución y cierre

COMUNICACIÓN



- ✓ COMUNICACIÓN
- ✓ DOCUMENTOS Y PROCESOS
- ✓ MEDICACIÓN EN INVESTIGACIÓN
- ✓ PLATAFORMAS, SISTEMAS Y DIGITALIZACIÓN

Próximos pasos...

Grupo Ensayos Clínicos SEFH - Farmaindustria

Guía de excelencia

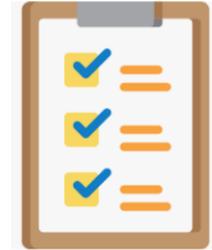
Es necesario seguir trabajando
en la armonización de
procedimientos de trabajo



Evitar actividades innecesarias y
duplicidades que no aportan
valor a la calidad del ensayo y a
la seguridad de los pacientes

Check-list visita inicio ensayo clínico

Datos necesarios para la preparación y administración del MIC



- ✓ Safety Data Sheet
 - ✓ Condiciones especiales de manipulación
- ✓ Forma farmacéutica, presentaciones
 - ✓ Composición, densidad, volumen extraíble...
- ✓ Compatibilidad materiales: SCTM, bolsas, líneas infusión...
- ✓ Diluyente y rango de concentraciones permitido
- ✓ Datos estabilidad (reconstitución, dilución...)
- ✓ Administración IV: vía periférica, vía central...
- ✓ Velocidad/tiempo de administración
- ✓ Lavado línea de infusión pre- y post-tratamiento
- ✓ Tiempo fin de administración
- ✓ Premedicación
- ✓ Orden administración MIC



Gracias por su atención
Gràcies per la seva atenció
Eskerrik asko zure arretagatik
Grazas pola súa atención

