

Tercera Reunión Anual del grupo:



**DOSE BANDING.
ESTRATEGÍA DE IMPLANTACIÓN.
EXPERIENCIA ESPAÑOLA**

**Asunción Albert Marí
H. Universitario y Politécnico La Fe**

**ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE
ONCOHEMATOLÓGICO**

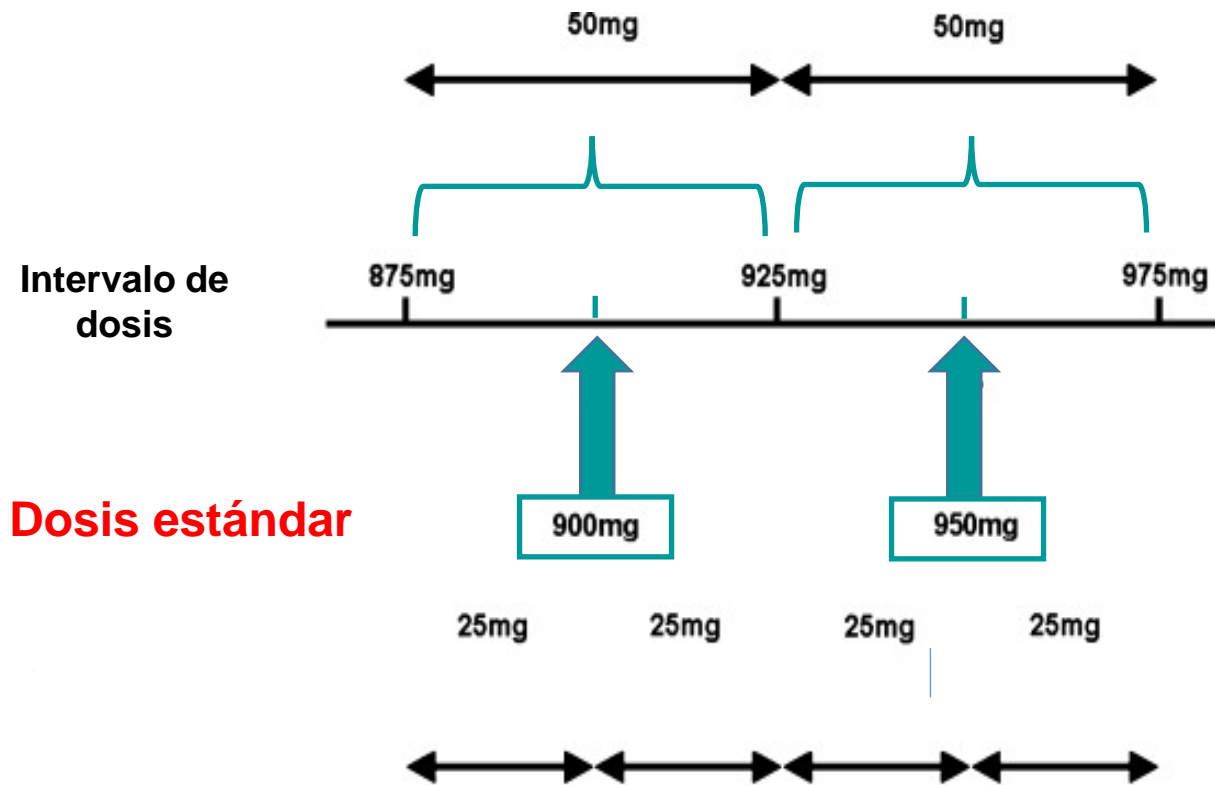
DOSE BANDING

Dosis estándar predefinidas

«Un sistema en el que mediante el **acuerdo entre PRESCRIPTORES Y FARMACÉUTICOS**, las dosis de los antineoplásicos IV, calculadas de forma individual que se encuentren entre un ámbito de dosis o bandas definidas se redondean al alza o la baja a **dosis estándar predefinidas**. La **máxima variación** de el ajuste entre la dosis estandarizada y las dosis de cada banda es **5% o inferior**»

Am J Health Syst Pharm 2001;58:1760-4

DOSIS ESTÁNDAR



DOSIS ESTÁNDAR

INCLUYE

ELABORACIÓN ANTICIPADA
de dosis estándar
predefinidas en series o lotes
de preparación



DOSIS ESTÁNDAR- Ventajas

Proceso

- Elaboración en lotes o series con los correspondientes controles de calidad
- Mejora la calidad y seguridad del proceso farmacoterapéutico
- Reingeniería e Incorporación de nuevas tecnologías

Paciente

- Reducción de los tiempos de espera
- Facilita/favorece administración en domicilio del paciente y la telemedicina

Profesional

- Reduce la presión asistencial en áreas con aumento creciente de la carga de trabajo

ESTRATEGÍA IMPLANTACIÓN

- Elaboración por terceros o industria

- ❖ 50-80% antineoplásicos pueden adaptarse a dosis estándar

- ❖ Ahorro tiempos profesionales > 80%



- Elaboración en SF



Farm Hosp. 2015;39:210-6

DOSIS ESTÁNDAR- Modelos

Table 4. Dose banding regimen for 5-fluorouracil using the English model and based on body surface as recommended by the NECN⁵

BSA	5-Fluorouracil dosing (mg/m ²)					
	300	370	400	425	500	600
1.4	400	500	550	600	700	850
1.5	450	550	600	650	750	900
1.6	500	600	650	700	800	950
1.7	500	650	700	700	850	1000
1.8	550	700	700	750	900	1100
1.9	550	750	750	800	950	1150
2.0	600	750	800	850	1000	1200

SC



Dosis final
calculada

Tabla 5. Esquema de dose banding para 5-fluorouracilo 600 mg/m² basado en dosis final²

Rango de dosis (mg)	Amplitud (mg)	Dosis estandarizada (mg)	Variación máxima (mg)	Variación máxima (%)
676-725	50	700	25	4
726-775	50	750	25	3
776-825	50	800	25	3
826-875	50	850	25	3
876-925	50	900	25	3
923-975	50	950	25	3
976-1025	50	1000	25	2

Farm Hosp. 2015;39:210-6

DOSIS ESTÁNDAR- Preparaciones

Jeringas a combinar

Dosis envase



DOSIS ESTÁNDAR- Preparaciones

Jeringas a combinar

Dosis envase



Tabla 2. Esquema de dose banding siguiendo el modelo inglés²

Antineoplásico y rango de la banda (mg)	Amplitud de la banda (mg)	Jeringas o bolsas estandarizadas (mg)	Número de jeringas o bolsas que se han de dispensar
Fluorouracilo 500-1000 1100-1500	50 100	250, 300, 400, 500, 600, 1000	1-3
Ciclofosfamida 500-1000 1100-1800	50 100	250, 300, 400, 500, 600, 1000	1-3
Metotrexato 50-100	5	15, 50, 55, 60, 80	1-2
Doxorubicina 50-120	5	10, 15, 20, 40, 50	1-3
Epirubicina 50-200	5	10, 15, 20, 40, 50, 100	1-4
Leucovorin 25-50	5	5, 10, 25, 40	1-2

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

DOSIS ESTÁNDAR- Preparaciones

Jeringas a combinar



Dosis envase



DOSIS ESTÁNDAR- Método

EFT: R-CHOP (doxorubicina = 50 mg/m²). Sc= 1,74 m²

Dosis individualizada = 87 mg

Dosis estandarizada = 85 mg (M. LINEAL)

89 mg (M. LOGARÍTMICO)

MÉTODO LOGARÍTMICO



MÉTODO LINEAL

BSA (m ²)	BSA Range	Dose mg/m ²			
		50		60	
		Dose (mg)	Variance % (Max)	Dose (mg)	Variance % (Max)
1.4	1.40-1.44	70	-2.7	85	-1.6
1.5	1.45-1.54	75	+3.4	90	+3.4
1.6	1.55-1.64	80	+3.2	95	-3.5
1.7	1.65-1.74	85	+3.0	100	-4.2
1.8	1.75-1.84	90	+2.9	110	+4.8
1.9	1.85-1.94	95	+2.7	115	+3.6
2.0	1.95-2.04	100	+2.6	120	+2.6
2.1	2.05-2.14	105	+2.4	125	-2.6
2.2	2.15-2.2	110	+2.3	130	+0.7

Box 2: Logarithmic dose schedule

LOWER LIMIT OF DOSE BAND (mg)	PRESCRIBED DOSE (mg)	UPPER LIMIT OF DOSE BAND (mg)
85	89	94.9
95	100	105.9
106	112	117.9
118	125	131.9
132	140	147.9
148	156	164.9
165	175	184.9
185	195	206.9
207	218	230.9

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

DOSIS ESTÁNDAR

Método logarítmico

- PROS**

Aplicación universal

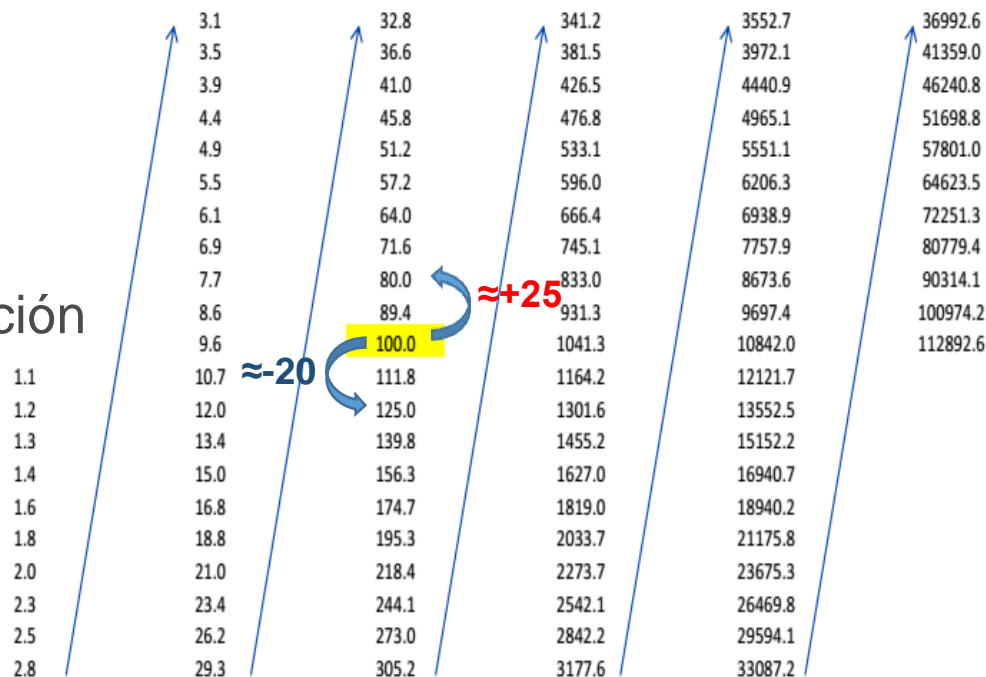
Proporcionalidad

Facilidad en sistemas de información

- CONS**

Dosis poco habituales

Desviaciones superiores al 5%



Clin Pharm. 2011;3:116-118

SELECCIÓN DE MOLÉCULAS CANDIDATAS A DOSIS ESTÁNDAR

- **Estabilidad fisico-química**
 - 7-28 DÍAS
- **Frecuencia de utilización**
 - 250 preparaciones/año
- **Coste: oportunidad económica**
- **Dificultad preparación**

Int J Clin Pharm. 2011;33:221-8
J Natl Compr Canc Netw. 2017;15:484-493
Eur J Hosp Pharm. 2017 Mar 4. doi.org/ 10.1136/ejhpharm-2016-001093

ESTABILIDAD EXPANDIDA

SFPO and ESOP recommendations for the practical stability of anticancer drugs: An update



Annales Pharmaceutiques Françaises (2013) 71, 376–389

J. Vigneron^{a,*}, A. Astier^b, R. Trittler^c, J.D. Hecq^d,
M. Daouphars^e, I. Larsson^f, B. Pourroy^g, F. Pinguet^h

Opportunities to significantly reduce expenditure associated with cancer drugs

Peter J Gilbar^{*1,3}, Carole R Chambers² & Erin C Gilbar¹

How can we ensure value for money from expenditure on injectable cancer drugs?

Peter J Gilbar^{1,2} and Carole R Chambers³

JOURNAL OF
ONCOLOGY
PHARMACY
PRACTICE

Tercera Reunión Anual del grupo:

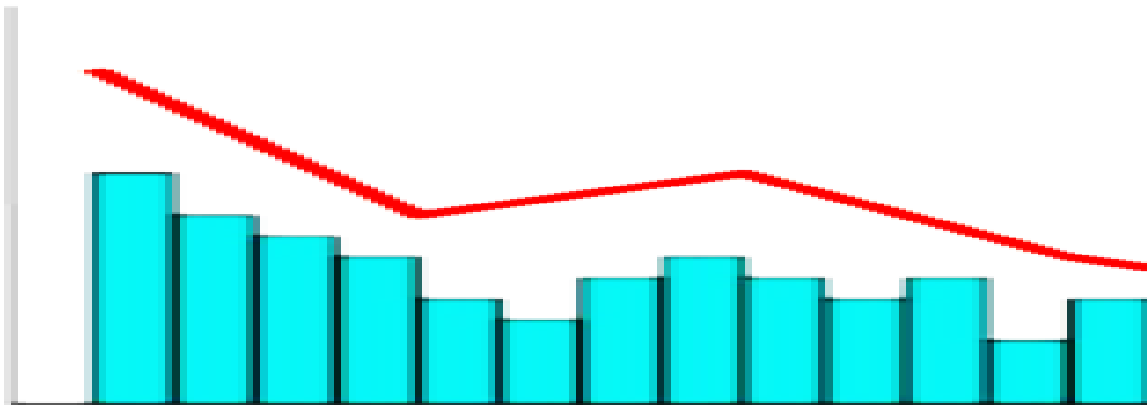


ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

ANÁLISIS DEL CONSUMO DE DOSIS

Dosis elaboradas

- Análisis de la Frecuencia de cada dosis
- Definir las bandas o intervalos de dosis y dosis estándar
 - ✓ Número de bandas o intervalos: máximo 6-5 por fármaco para cubrir el 80-60% de dosis elaboradas



Int J Clin Pharm. 2011;33:221-8

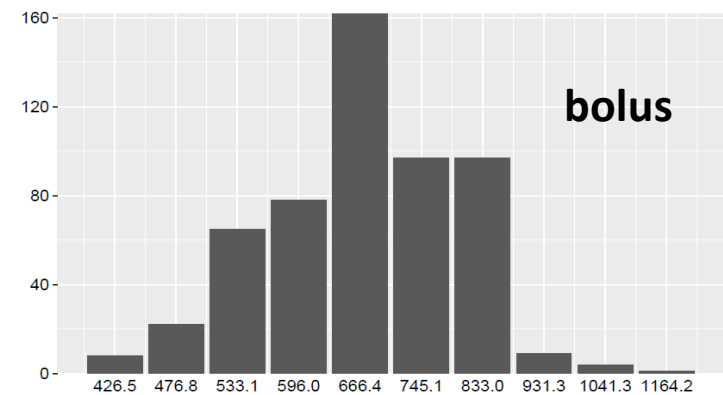
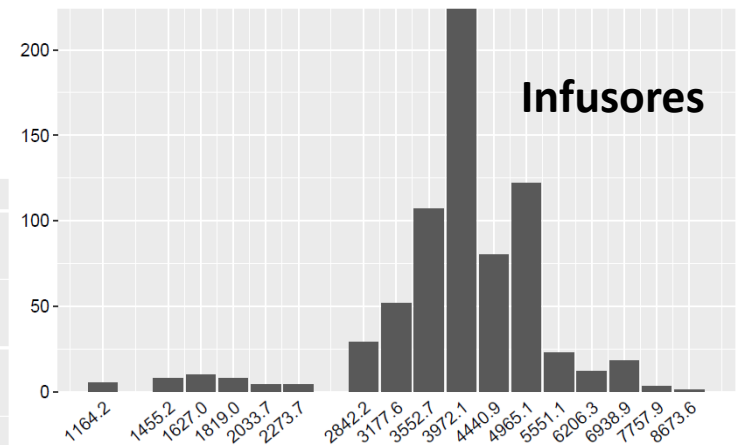
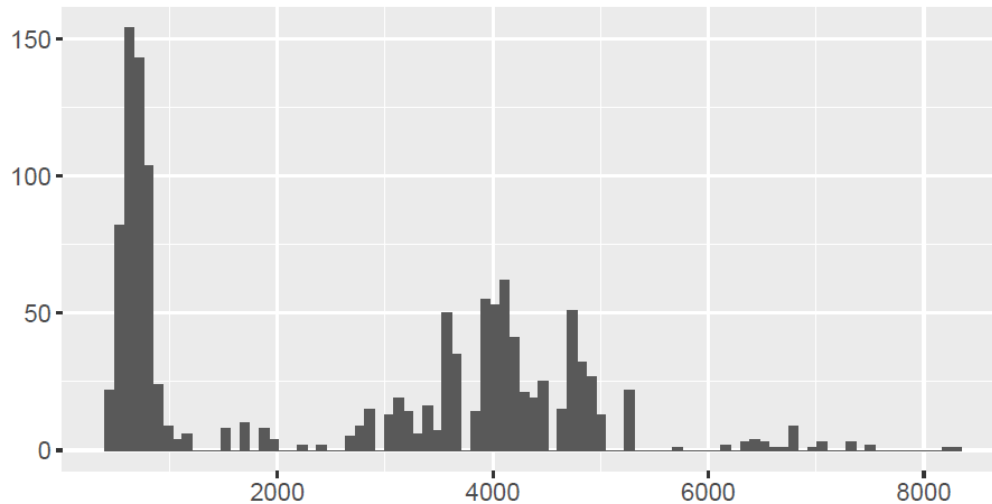
Estudio exploratorio para implantar el Dose Banding

- Diseño: estrospectivo observacional
- Período: diciembre 2015-mayo 2016 (6 meses)
- Preparaciones elaboradas: Excluidos M. investigación
- Método Logarítmico
- Criterios de selección:
 - ❖ Frecuencia: 250 preparaciones/AÑO
 - ❖ Estabilidad > 14-28 DÍAS
 - ❖ Cobertura: máximo 5 dosis estándar para cubrir mínimo 60% de dosis elaboradas



Estudio exploratorio para implantar el Dose Banding

Fluorouracilo (89 dosis distintas)

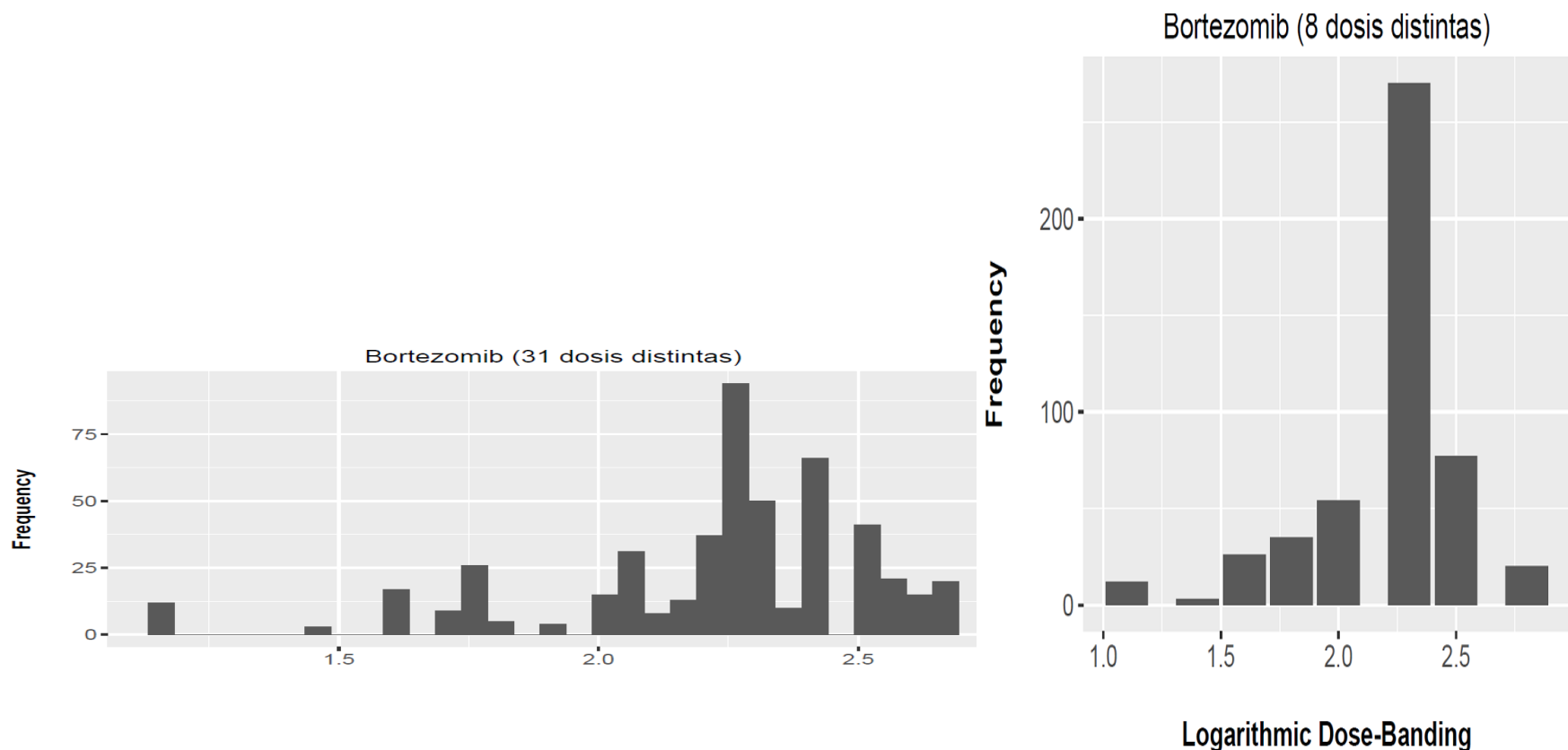


Estudio exploratorio para implantar el Dose Banding

Antineoplásicos	Nº de dosis individualizadas diferentes	Nº de dosis estándar diferentes (100% cobertura)	Nº de dosis estándar diferentes (80% cobertura)	Nº de dosis estándar diferentes (70% cobertura)	Nº de dosis estándar diferentes (60% cobertura)
Bevacizumab	58	19	10 (82.5%)	8 (71.8%)	6 (59%)
Bortezomib	31	8	3 (80.7%)	2 (69.8%)	1 (54.4%)
Gemcitabina	21	13	4 (77.5%)	3 (69.7%)	2 (51.7%)

Int J Clin Pharm. 2018 Aug 10. doi: 10.1007/s11096-018-0714-9

Estudio exploratorio para implantar el Dose Banding



Int J Clin Pharm. 2018 Aug 10. doi: 10.1007/s11096-018-0714-9

Estudio exploratorio para implantar el Dose Banding

Dosis estándar seleccionadas

5-Fu bolus	Dosis (mg)	596 (563-630)	664.4 (630-704)	745.1 (704-787)	833.0 (788.0-881.0)	
	Nº	78	162	97	97	5Fu
5-fu infusor	Dosis (mg)	3177.6 (3006.0-3359.8)	3552.7 (3359.9-3756.5)	3972.1 (3756.6-4199.9)	4440.9 (4200.0-4695.9)	4965.1 (4696.0-5248.0)
	Nº	51	108	225	77	124
Gemcitabina	Dosis (mg)	1301.6 (1231.0-1376.2)	1455.2 (1376.61538.9)	1627.0 (1539.0-1719.9)	1819.0 (1720.1-1922.6)	
	Nº	39	88	135	114	

Int J Clin Pharm. 2018 Aug 10. doi: 10.1007/s11096-018-0714-9

Estudio exploratorio para implantar el Dose Banding

criterios

69 antineoplásicos



19 fármacos

≈30%

15.436 preparaciones



6.285 preparaciones

≈40%

87 dosis estándar

Int J Clin Pharm. 2018 Aug 10. doi: 10.1007/s11096-018-0714-9

Estudio exploratorio para implantar el Dose Banding

Criterios distintos

19 fármacos

(10*-15%)

≈30%

6.285 preparaciones

(30-50%)

≈40%

87 dosis estándar

(> 65*-85)

* Datos publicados para fármacos con >80% de dosis candidatas a dosis estándar

Eur J Hosp Pharm. 2017 Mar 4. doi.org/ 10.1136/ejhpharm-2016-001093
J Natl Compr Canc Netw. 2017;15:484-493

Estudio exploratorio para implantar el Dose Banding

FÁRMACOS CANDIDATOS A DOSE BANDING

- Cetuximab, rituximab y trastuzumab
- Bortezomib, **cisplatino**, **ciclofosfamida**, **docetaxel**, **doxorubicina**, fludarabina, **fluorouracilo**, gemcitabine, idarubicina, ifosfamida, metotrexato, oxaliplatino, **paclitaxel**, pemetrexed, vinblastina y vincristina

Fármacos con estudios PK dosis individualizadas vs estándar

OTROS AUTORES

- Bevacizumab
- **Carboplatino**, epirubicina, **irinotecan**, oxaliplatino, **etoposido**.

Pharmacother. 2005;25:1545

Br J Cancer. 2012;107:1100-6

Eur J Hosp Pharm. 2017 Mar 4. doi.org/ 10.1136/ejhpharm-2016-001093

Eur J Cancer. 2018;91:56-67.

J Natl Compr Canc Netw. 2017;15:484-493

Int J Clin Pharm. 2018 Aug 10. doi: 10.1007/s11096-018-0714-9.

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

National Dose Banding Table – Single Container

Strength of raw material (after reconstitution if required)	50 mg/mL	Example drug(s)	Fluorouracil (mg)*
--	----------	-----------------	--------------------

See table usage notes below regarding 'single container' and 'multiple syringe' tables.

*Note that these doses will work for both the 25mg/mL and 50mg/mL fluorouracil vials.

Band Range (mg)			Band Dose (mg)	Variance (percent)	
From \geq	To (A) <	To (B) \leq		Below	Above
2371.70	2645.75	2645.74	2500	5	-6
2645.75	2969.85	2969.84	2800	6	-6
2969.85	3320.40	3320.39	3150	6	-5
3320.40	3718.20	3718.19	3500	5	-6
3718.20	4192.55	4192.54	3950	6	-6
4192.55	4717.00	4716.99	4450	6	-6
4717.00	5315.05	5315.04	5000	6	-6
5315.05	6013.30	6013.29	5650	6	-6
6013.30	6811.75	6811.74	6400	6	-6
6811.75	7710.40	7710.39	7250	6	-6
7710.40	8709.20	8709.19	8200	6	-6
8709.20	9831.70	9831.69	9250	6	-6
9831.70	11104.50	11104.49	10450	6	-6
11104.50	12551.10	12551.09	11800	6	-6
12551.10	14150.95	14150.94	13350	6	-6

<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/04/national-tables-50-mgml-v2.pdf>

Dose Rounding of Biologic and Cytotoxic Anticancer Agents

A Position Statement of the Hematology/Oncology Pharmacy Association



*rounding antineoplastic individual doses within a **10%** to the **nearest vial size***

- Dosificación por SC no reduce la variabilidad inter-paciente
- Ajustes de dosis entre el 20-30% para modular el resultado clínico
- 10% límite máximo de desviación en EC
- Respuesta en seguridad y eficacia para un amplio ámbito de dosis para Anticuerpos monoclonales

<https://www.nccn.org/professionals/OrderTemplates/PDF/HOPA.pdf>

Resultados Encuesta oncólogos

Consenso con el equipo

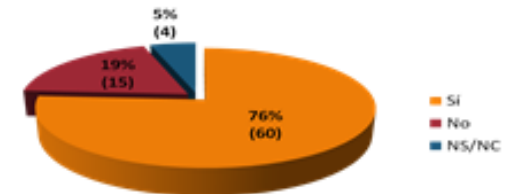
OPINIÓN
ESPECIALISTAS EN ONCOLOGÍA

n=79 oncólogos
RANF 2016

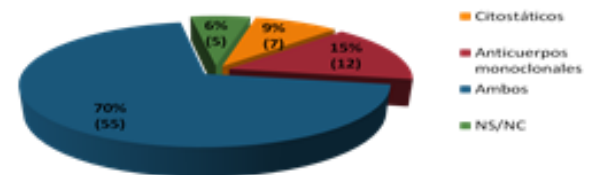
- ❖ **76%** a favor
- ❖ **Todos antineoplásicos**
- ❖ **80%** desviación 5% en Radical

Royo MA. Mesa Redonda SEFH-RANF. ESTANDARIZACIÓN DE DOSIS DE ANTINEOPLÁSICOS PARENTERALES EN ONCOLOGÍA: MODELOS Y BENEFICIOS. 28 de junio de 2016

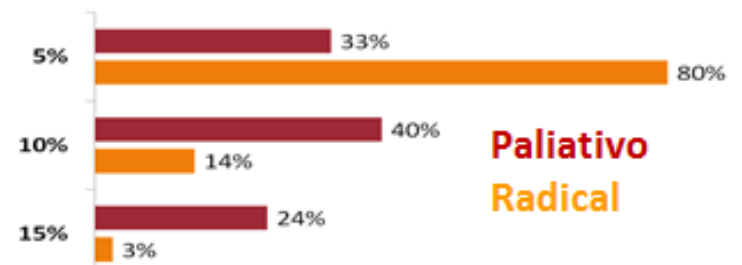
¿Estandarización?



¿Fármacos?



¿Dosis?



Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

Dosis estándar viables: LOTES

- Dosis estándar viable:
 - ✓ mínimo 5 preparaciones por dosis estándar y ciclo producción
 - ✓ 2% preparaciones de dosis estándar mensual
 - ✓ Mínimo una dispensación por semana

Int J Clin Pharm. 2011;33:221-8

J Natl Compr Canc Netw. 2017;15:484-493

Eur J Hosp Pharm. 2017 Mar 4. doi.org/ 10.1136/ejhpharm-2016-001093

Dosis estándar viables: LOTES

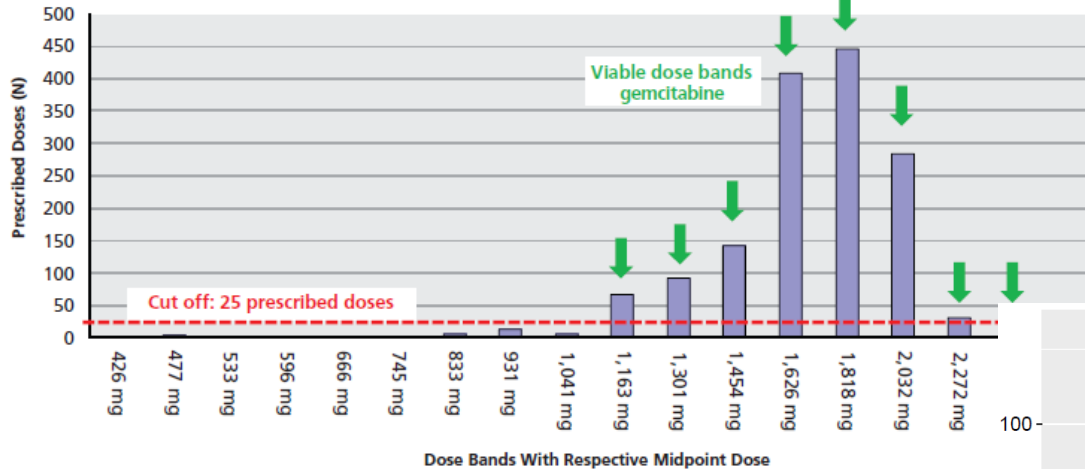
- Nº Ciclos de producción: $\frac{52 \text{ semanas}}{\text{estabilidad máxima (semanas)}}$
 - **Dosis estándar viable:** *mínimo 5 preparaciones por dosis y ciclo de producción*
 - **Límite de viabilidad:**
Nº de ciclos de producción anual x 5 (Nº mínimo de prescripciones por banda y ciclo producción)
-
- **Dosis a preparar:**
 - ✓ *Nº Preparaciones según de estabilidad y al menos 2% preparaciones de dosis estándar mensual*
 - ✓ *«Escenario seguro»: Preparaciones según estabilidad y al menos 2% preparaciones de dosis estándar mensual, corregido por el mínimo de preparaciones mensual prescritas en los 12 meses previos*

J Natl Compr Canc Netw. 2017;15:484-493

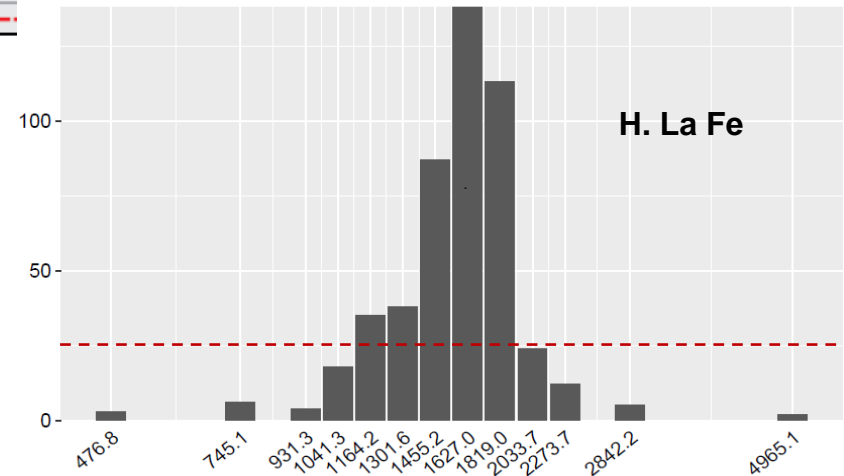
Eur J Hosp Pharm. 2017 Mar 4. doi.org/ 10.1136/ejhpharm-2016-001093

Dosis estándar viables: LOTES

C



GEMCITABINA



Gemcitabina = 12 semanas (HPLC estabilidad)

Ciclos = $52/12 = 5$

Límite viabilidad Ciclos = $5 \times 5 = 25$

J Natl Compr Canc Netw. 2017;15:484-493

Reingeniería de procesos

Preparaciones normalizadas
en STOCK o lotes

GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE PREPARACIÓN EN SF

- ✓ Elaboración en lotes:
 - ✓ Controles físico-químicos
 - ✓ Controles microbiológicos

PROCESO TECNOLÓGICO



Estabilidad microbiológica

Llenado con **medio de cultivo** (*Media Fill Test*) GBP/USP 797



BacT/Alert 3D microbial detection system
(Biomérieux, Durham, USA)

J Natl Compr Canc Netw. 2017;15:484-493

J Pharm Belg.. 2015;3:24-35.

Eur J Hosp Pharm. 2017 Mar 4. doi.org/ 10.1136/ejhpharm-2016-001093

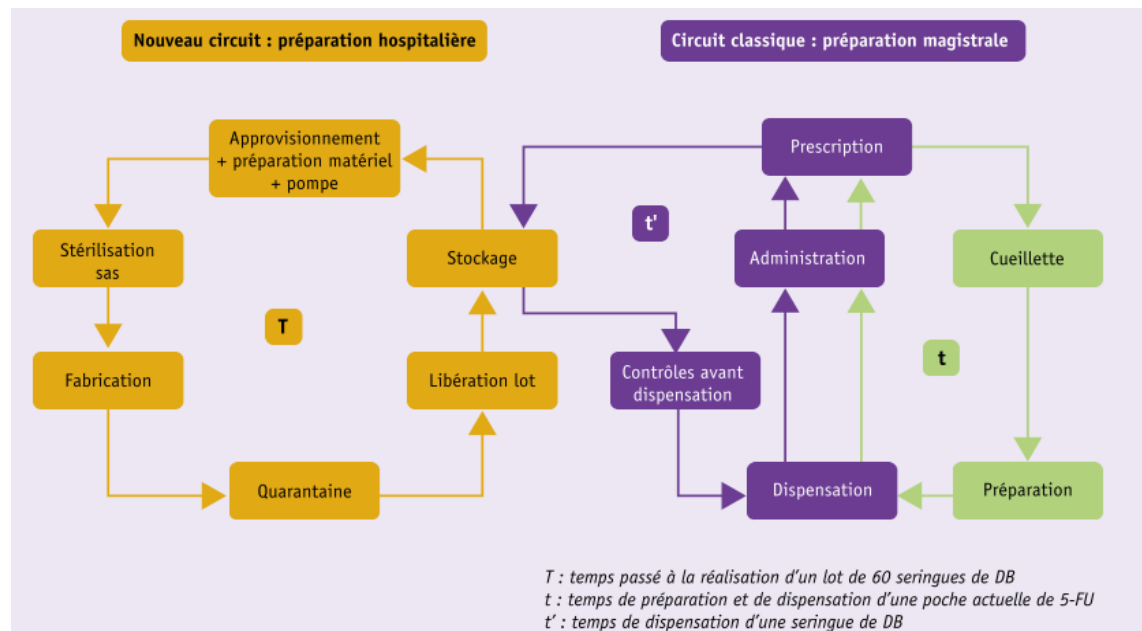
Retos para la implantación

Coexistencia de circuitos de preparación:

INDIVIDUALIZADA Y NORMALIZADA/LOTES

Circuito paralelo

al circuito habitual de preparación de EFT antineoplásicos



Tech. Hosp. Med. Soc. Sanit. 2010; 719: 27-34

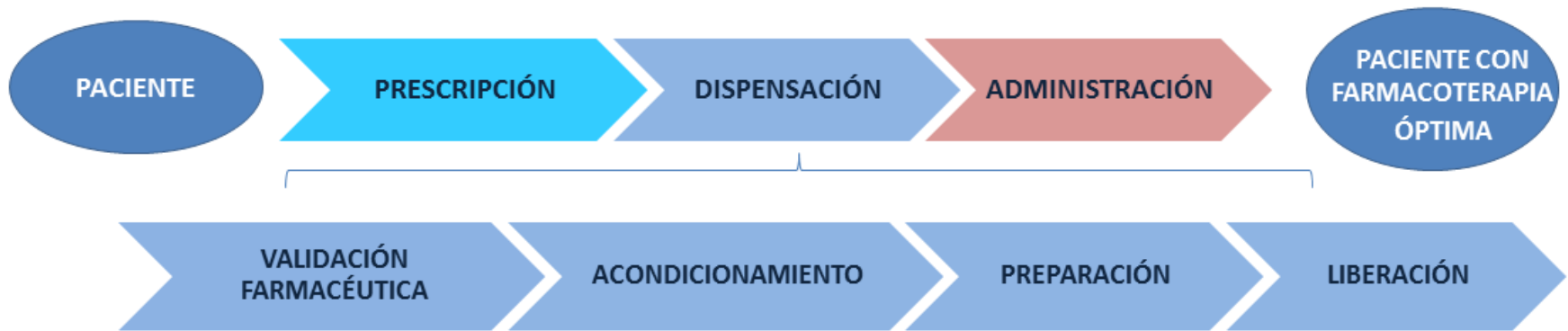
Adaptación de los sistemas de Información

- Adaptación de los sistemas de información/TICs de EFT antineoplásicos
- Proceso tecnológico vs proceso manual
 - ✓ **PRESCRIPCIÓN**
 - ✓ **PREPARACIÓN (hojas elaboración)**
 - Elaboración individualizada
 - Elaboración en stock



Adaptación de los sistemas de Información

PROCESOS DE LA CADENA FARMACOTERAPÉUTICA



Preparaciones normalizadas en stock
Preparaciones individualizadas a elaborar

Conclusiones

- La implantación de dosis estándar predefinidas optimiza la seguridad, calidad y eficiencia de la preparación, y reduce tiempos de dispensación del tratamiento y espera de los pacientes.
- El 30% antineoplásicos y el 40% de las preparaciones son candidatos potenciales a preparar en dosis estándar predefinidas de forma avanzada.
- Los *principales retos*:
 - ✓ Integración de circuitos
 - ✓ Adaptación de sistemas de información/TICs

Muchas Gracias