

Butlletí de Prevenició d'Errors de Medicació de Catalunya

Vol. 21, núm. 4 · octubre – desembre 2023

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

sempre
endavant 

Butlletí de
Prevenició d'Errors
de Medicació
de Catalunya

- Cas clínic. Quan un zero sí que té importància.
- Errors de medicació i altres riscos relacionats amb l'ús de teràpies avançades.

Errors de medicació i altres riscos relacionats amb l'ús de teràpies avançades ■

**Mónica Sánchez Celma. Farmacèutica adjunta.
Servei de Farmàcia. Hospital Sant Joan de Déu.
Barcelona.**

■ Cas clínic. Quan un zero sí que té importància

Entre els possibles riscos que poden derivar en errors de medicació (EM) quan parlem de teràpies avançades, trobem que en molts casos cal individualitzar la dosi a administrar segons dades antropomètriques del pacient (com el pes) i que, a més a més, aquesta dosi està constituïda per milions, bilions i fins i tot centenars o milers de bilions d'unitats. Per tant, al potencial error humà que es pot produir durant un càlcul de dosi individualitzat s'hi afegeix que, per realitzar aquests càlculs, cal fer servir números complexos, per la qual cosa és molt fàcil que es produeixi un error de càlcul en la dosi, com passa en el cas que veurem a continuació.

Cas clínic

Es tracta d'un pacient afectat d'hemofília A, que té 30 anys i pesa 70 kg, que acut al nostre centre per rebre un medicament de teràpia gènica amb l'objectiu de tractar la seva malaltia. La dosi que ha de rebre són 6×10^{13} genomes de vector/kg de pes i la concentració del medicament comercial, que es manté estable entre els diferents lots, és de 2×10^{13} genomes de vector/ml; cada vial comercial conté 8 ml d'aquesta solució. En aquest cas, s'administra la solució concentrada per via intravenosa, prèvia descongelació, sense necessitat de dilucions addicionals.

La recepta del tractament arriba al Servei de Farmàcia, on s'indica que la dosi a administrar és de $4,2 \times 10^{14}$ genomes de vector. La farmacèutica que realitza la validació de la prescripció fa els càlculs per tal de comprovar que la dosi indicada per al pacient és correcta i aprofitar per preparar per a la descongelació el nombre de vials necessaris per al pacient. Durant aquest procés, s'adona que la dosi prescrita és 10 cops inferior a la que ella calcula que hauria de rebre el pacient; i que, a més a més, el nombre de vials necessaris per

preparar la dosi prescrita són només 3 quan, habitualment, es requereixen aproximadament 20-30 vials per a cada dosi. Ho comenta amb el metge prescriptor i, després de revisar els càlculs plegats, confirmen que, efectivament, la dosi a preparar correspon a $4,2 \times 10^{15}$ genomes de vector (27 vials). El metge corregeix la recepta per indicar la dosi correcta que cal preparar i el tractament s'elabora i administra sense més incidències.

Aquesta situació correspon a un EM de Categoria B, en la qual s'ha produït un error de prescripció –en què s'ha indicat una dosi 10 cops inferior a la intencional– que hagués resultat en infradosificació i una potencial manca d'eficàcia del tractament derivat d'un error de càlcul– dificultat per l'ús de números complexos. Per sort, aquest error s'ha detectat durant la validació farmacèutica de la prescripció, que és un dels mecanismes institucionals establerts per a la prevenció d'EM, i s'ha corregit abans que arribés al pacient.

■ Introducció

Sota el nom de “teràpies avançades” –també anomenades “ATMP” per les seves sigles en anglès, *Advanced Therapy Medicinal Products*– hi trobem un conjunt de medicaments d'ús humà amb estratègies terapèutiques innovadores que són especialment rellevants, atès que tenen el potencial de ser altament personalitzats i, a més a més, que s'utilitzen essencialment per al tractament de malalties greus per a les quals prèviament no disposàvem d'alternatives terapèutiques, com leucèmies o limfomes amb baixes probabilitats de supervivència amb els tractaments actuals o malalties causades per alteracions genètiques.

Aquests medicaments de teràpia avançada poden estar basats en l'administració de gens o àcids nucleics (teràpia gènica), cèl·lules (teràpia cel·lular) o bé teixits modificats per enginyeria tissular. Pel que fa a l'origen dels productes a partir dels quals es fabricarà el medicament, aquest pot ser autòleg (provinent del propi pacient a qui s'administrarà),

al·logènic (provinent d'un donant) o bé xenogènic (provinent d'una espècie no humana, com els animals).

Es tracta de medicaments en els quals la seva innovació, complexitat i especificitat tècniques, a més a més de l'alt nivell de personalització que els caracteritza, va fer necessària la inclusió d'una normativa específica i harmonitzada a escala europea de les lleis que regulen l'ús i fabricació de medicaments d'ús humà. En el cas de medicaments de teràpia avançada, el 2008 es va aprovar el Reglament (CE) número 1394/2007 sobre medicaments de teràpia avançada,¹ mitjançant el qual es modifica el Reglament (CE) número 726/2004 sobre procediments comunitaris per a l'autorització i el control de medicaments d'ús humà i veterinari, així com la Directiva 2001/83/CE sobre regulació de medicaments d'ús humà,² transposada a nivell estatal en el Reial decret legislatiu 1/2015, de 24 de juliol, pel qual s'aprova el text refós de la Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris.³

Es podria produir confusió entre els productes cel·lulars o tissulars, com els progenitors hematopoètics que s'utilitzen durant un trasplantament de moll de l'os, i les teràpies avançades, atès que en ambdós casos s'utilitza un producte biològic amb funció terapèutica. La diferència entre aquests productes –i així s'estableix en el marc normatiu mencionat– és, precisament, el grau de manipulació necessari del producte de partida per obtenir el producte final que s'administrarà al pacient: en el cas dels productes cel·lulars la manipulació del producte de partida és considerada mínima, mentre que per produir un medicament de teràpia avançada es necessita una manipulació considerada “substancial” del producte original.

Així, els medicaments de teràpia avançada es poden classificar en quatre grups:¹

- **Teràpia gènica.** El principi actiu consisteix en un àcid nucleic recombinant, habitualment encapsulat en un vector viral, que s'administra als éssers humans amb l'objectiu de regular, reparar, substituir, afegir o eliminar l'expressió

d'una seqüència gènica a les cèl·lules del pacient.

En són exemples els medicaments comercials Luxturna® o Zolgensma®, indicats per al tractament de malalties fins ara incurables –ceguera atribuïble a anomalies genètiques de la retina i atrofia medul·lar espinal, respectivament– causades en tots dos casos pel dèficit d'un gen específic. El medicament conté el gen deficitari, encapsulat en un vector, i s'administra amb l'objectiu de proporcionar a les cèl·lules del pacient aquest gen que necessiten per funcionar amb normalitat i curar la malaltia.

- **Teràpia cel·lular.** Medicaments formats o constituïts per cèl·lules o teixits viables que han estat manipulats de manera que les seves característiques biològiques i estructurals, o bé les funcions a les quals es destinaran, un cop administrats al pacient seran diferents a les seves característiques o funcions originals. Poden dur a terme la seva funció terapèutica mitjançant una acció farmacològica, immunològica o bé metabòlica.

En són un exemple les cèl·lules CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor - T*), que han revolucionat el tractament de la recaiguda de leucèmies limfoblàstiques i limfomes, i són una combinació entre teràpia gènica i cel·lular. Consisteixen en limfòcits T als quals s'ha modificat el seu receptor TCR (*T-cell receptor*) per tal que reconeguin les cèl·lules que expressin un cert marcador, desencadenant una resposta immunitària contra aquestes cèl·lules i eliminant-les.

- **Enginyeria tissular.** Com en el cas anterior, aquests medicaments estan formats o constituïts per cèl·lules o teixits viables que han estat prèviament manipulats de manera substancial; però, en aquest cas, el seu objectiu terapèutic serà el de regenerar, restaurar o substituir un teixit humà. La manipulació a la qual se sotmeten els productes de partida es destina a aconseguir que el producte final tingui les característiques biològiques, les funcions fisiològiques o bé les propietats estructurals necessàries per assolir el seu objectiu terapèutic,

que pot incloure, com en el cas anterior, el fet de dotar el producte d'una funció o estructura final diferent de la del producte de partida.

En seria un exemple l'implant biològic PeriCord®, que consisteix en teixit pericàrdic humà enriquit amb cèl·lules mare mesenquimàtiques de cordó umbilical i del qual se n'està estudiant la utilitat en la regeneració i reparació del teixit cardíac afectat per un infart de miocardi.

- **Medicament combinat de teràpia avançada.** Es tracta d'un medicament que està format per un o més productes sanitaris –definites segons la Directiva 93/42/CEE o bé la Directiva 90/385/CEE– en combinació amb una part cel·lular o tissular que conté cèl·lules o teixits viables; en cas de contenir cèl·lules o teixits no viables, aquests han de poder exercir en l'organisme humà una acció fonamental i diferent a la del producte sanitari sol.

■ Anàlisi d'errors de medicació i riscos derivats de l'ús de teràpies avançades

Tot i que l'ús de teràpies avançades ha suposat una revolució en el decurs de malalties greus per a les quals, fins a la seva aparició, no existien alternatives terapèutiques a causa, precisament, de la gran innovació que suposen i de la seva naturalesa biològica, aquests medicaments no estan exempts de riscos, alguns d'ells amb el potencial de derivar en EM, que poden afectar tant el pacient que els rep com la seva família i els professionals que els manipulen. Aquests riscos han d'estar previstos tant durant el procés de recerca i producció del medicament com en els processos assistencials per assegurar que s'apliquen estratègies que els minimitzin i que, per tant, el maneig d'aquests productes es faci de la manera més segura per a tots els implicats.⁴

- Riscos que poden suposar EM relacionats amb el procés de transport i emmagatzematge del producte.⁴

Gran fragilitat envers canvis en les condicions de conservació.

Pel fet de ser medicaments biològics, són especialment sensibles a processos com la congelació i la descongelació, per la qual cosa és essencial que les condicions necessàries de temperatura es mantinguin de manera estricta, tant durant el transport com durant l'emmagatzematge d'aquests productes i que, si es requereix la descongelació del producte prèvia a la seva administració, aquesta es faci en condicions i a temperatura controlades per mantenir la seva viabilitat fins a l'administració al pacient. D'aquesta manera s'eviten EM atribuïbles a l'administració d'un producte no viable, que comportarien el fracàs terapèutic.

- Riscos que poden suposar EM relacionats amb el procés de reconstitució i dilució del medicament i la seva administració al pacient:⁴

Individualització de la dosi i números complexos.

Habitualment la dosi del medicament que cal administrar al pacient es calcula sobre la base del seu pes i està constituïda per milions, bilions i fins i tot centenars o milers de bilions d'unitats. Per tant, és extremadament fàcil que es produeixin errades durant el càlcul individualitzat de la dosi que causin un EM per l'administració d'una dosi desenes de cops per sobre o per sota de la dosi intencional, especialment si el producte requereix una o més dilucions prèvies.

Variabilitat en la concentració entre diferents lots.

Al punt anterior s'hi ha de sumar el fet que no és infreqüent que els medicaments de teràpia gènica tinguin una concentració variable entre lots, i s'hi ha d'afegir un altre factor de risc per tal que es produeixi un error a l'hora de calcular i preparar la dosi que cal administrar a cada pacient. Com en el cas anterior, aquesta situació pot comportar un EM per la infradosificació o bé la sobredosificació del producte.

Període de validesa curt després del seu condicionament.

Com hem vist, són productes biològics que són sensibles a canvis en el seu entorn, per la qual cosa la seva estabilitat, un cop condicionats per la seva administració, és molt curta –habitualment, de

minuts o bé hores– i fa imprescindible una bona coordinació entre equips per evitar el fracàs terapèutic a causa d'un EM per l'administració d'un producte no viable.

Riscos associats a la toxicitat dels règims de condicionament previ o bé a les complicacions de la intervenció quirúrgica requerida per a l'administració del producte.

Algunes teràpies requereixen l'administració prèvia d'algun medicament o fins i tot un règim de condicionament –com corticoides abans de l'administració de teràpia gènica o la quimioteràpia de limfodepleció pels CAR-T– i, en d'altres casos, cal realitzar una intervenció quirúrgica per a la implantació o administració del producte, amb el risc de produir toxicitat o bé complicacions associades a aquests procediments.

Exposició dels professionals i/o familiars a organismes modificats genèticament i el seu possible alliberament al medi en cas de vessaments i/o mala gestió de residus.

Els medicaments de teràpia gènica, que contenen o estan constituïts per organismes modificats genèticament, poden suposar un risc en alliberar-se al medi, ja que existeix la possibilitat que en canviï el tropisme a causa dels teixits diana, els hostes o bé la seva infectivitat o virulència, i acabin infectant altres persones, animals o bé organismes.

- Riscos per al pacient a causa de la permanència del producte en el seu organisme:⁴

Possibilitat de reaccions immunològiques no desitjades o exacerbades.

Aquestes reaccions immunològiques no només poden afectar l'eficàcia del tractament en inactivar el producte, sinó també a la seva seguretat en causar reaccions immunològiques i inflamatòries sistèmiques o bé locals, que poden desencadenar complicacions greus per al pacient. En són alguns exemples l'anafilaxi, la producció d'anticossos neutralitzants, les immunodeficiències, la síndrome d'alliberament de citocines, etc.

Relacionat amb el punt anterior, **dificultat o impossibilitat d'eliminar el producte un cop administrat**.

En cas que es presenti una situació d'emergència atribuïble al producte administrat com, per exemple, una síndrome d'alliberament de citocines o una anafilaxi, cal disposar ràpidament tant del coneixement com dels medicaments necessaris per fer-ne el maneig, ja que es poden produir situacions de risc vital per al pacient, amb dificultat per inactivar o eliminar els productes administrats.

Eficàcia i efectes secundaris a llarg termini, encara desconeguts.

- › Latència en l'organisme i potencial de reactivació, replicació i disseminació del vector utilitzat en teràpia gènica, amb potencial per causar malalties al pacient i/o de transmissió a altres persones.

- › Possibilitat d'inducció de malalties neoplàsiques o proliferació cel·lular/tissular anòmala en el pacient –per exemple, a causa d'un creixement anormal del producte administrat o bé a causa del procés d'inscripció o edició del material genètic a les cèl·lules del pacient–, que pot derivar en l'activació d'oncogens.

- › Possibilitat d'integració del material genètic administrat a la línia germinal, amb la probabilitat que sigui transferit a la descendència. També es poden transmetre per via fetal els productes biològics, els vectors, els agents infecciosos o les cèl·lules administrades, amb efectes desconeguts sobre la descendència.

■ **Conclusions i recomanacions**

Com hem vist, les teràpies avançades són medicaments altament innovadors que ja han suposat una revolució en el tractament de malalties greus i que, prèviament, tenien baixes probabilitat de curació o bé eren incurables, i de les quals encara no s'ha arribat a desenvolupar tot el seu potencial, per la qual cosa és esperable que en els propers anys se'n continuï incrementant la rellevància i presència en l'entorn assistencial.

Tot i així, atesa la novetat que suposen i la seva naturalesa biològica, l'ús d'aquests productes també té una sèrie de riscos associats, alguns derivats d'EM i d'altres factors, atribuïbles a la incertesa d'esdeveniments que poden aparèixer a llarg termini i que encara no tenim el recorregut suficient per conèixer. En aquest últim cas, és important centrar els esforços en establir estratègies per a la seva minimització.

En l'àmbit assistencial, és de vital importància la correcta formació de tots els professionals que participin en alguna part del procés de l'ús de medicaments de teràpies avançades per tal d'evitar els riscos esmentats així com possibles EM: personal mèdic, d'infermeria i auxiliars, farmacèutics i tècnics de farmàcia, personal de neteja, laboratori, etc. Aquesta formació ha d'incloure aspectes relacionats amb el maneig correcte del pacient durant les diferents fases del tractament –administració dels tractaments previs al producte de teràpia avançada si cal, el procés d'administració del propi medicament i les complicacions esperables a curt i llarg termini per tal d'assegurar un seguiment adequat–, sense oblidar el correcte maneig del propi medicament i els seus residus. Per això, és essencial que en els centres on s'administrin aquests tipus de teràpies, a més a més de la formació mencionada, es disposi de procediments definits per a tots aquests processos.

Respecte al maneig del medicament, és important protocol·litzar-ne la manipulació durant processos crítics com: recepció i emmagatzematge, preparació de la dosi per al pacient, transport intracentre del producte, administració i manipulació de mostres i excretes del pacient, per tal de prevenir potencials EM. A més a més, cal definir els processos adequats de gestió de residus i neteja de les instal·lacions on hi ha hagut presència d'aquests productes, així com protocols d'actuació en cas d'emergència, com el procediment per a un adequat control de vessaments emprant un *kit* específic per a medicaments amb risc biològic o la gestió correcta d'una exposició accidental al producte.

El nostre coneixement sobre aquestes teràpies, el seu maneig i possibles complicacions anirà augmentant amb l'experiència en l'ús. En aquest

sentit, és important que els professionals que estiguin implicats en l'ús d'aquestes teràpies es mantinguin actualitzats en les noves recomanacions que, previsiblement, es publicaran en els propers anys, per tal d'obtenir el màxim benefici per al pacient amb els mínims riscos associats.

■ Referències bibliogràfiques

¹ Parlament Europeu i el Consell de la Unió Europea. [Reglament \(CE\) núm. 1394/2007 del Parlament Europeu i del Consell, de 13 de novembre de 2007, sobre medicaments de teràpia avançada i pel qual es modifiquen la Directiva 2001/83/CE i el Reglament \(CE\) núm. 726/2004](#). Referència: DOUE-L-2007-82262. [Consulta: desembre de 2023]

² Parlament Europeu i el Consell de la Unió Europea. [Directiva 2001/83/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, pel qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments per a ús humà](#). Referència DOUE-L-2001-82523. [Consulta: desembre de 2023]

³ Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat. [Reial decret legislatiu 1/2015, de 24 de juliol, pel qual s'aprova el text refós de la Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris](#). Referència BOE-A-2015-8343. [Consulta: desembre de 2023]

⁴ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). [Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of Advanced Therapy Medicinal Products](#). 25 Gener 2018. EMEA/149995/2008 rev.1. [Consulta: desembre de 2023]

SNiSP Cat

Sistema de Notificació d'Incidents
de Seguretat dels Pacients
de Catalunya

Butlletí de
**Prevenió d'Errors
de Medicació**
de Catalunya

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

©2011. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Clara Pareja Rossell

Comitè editorial: Guillermo Bagaria, Eva Borrás, Ferran Bossacoma, Roser Bosser, Glòria Cereza, Cecilia Fernández, Anna M. Jambriña, Marta Leston, Neus Rams, Andrea Rocher i Juanjo Zamora.

Conflicte d'interessos. Els membres del comitè editorial declaren que no hi ha cap conflicte d'interès relacionat amb els continguts d'aquesta publicació.

Subscripcions. Podeu formalitzar la vostra subscripció al butlletí per mitjà de l'adreça de correu electrònic errorsmedicacio@gencat.cat, indicant-hi el vostre nom, cognoms i l'adreça de correu electrònic on el voleu rebre.

ISSN: 2013-3065

<http://medicaments.gencat.cat>