

# Los mejores acordes en Seguridad y Elaboración de medicamentos

---

Raúl Prats Ortega

Servicio de Farmacia  
Hospital Universitario de Manises

# Key Abbreviations

- **API:** active pharmaceutical ingredient
- **BSC:** biological safety cabinet
- **BUD:** beyond-use date
- **CACI:** compounding aseptic containment isolator
- **CAI:** compounding aseptic isolator
- **CFU:** colony forming unit
- **cGMP:** current good manufacturing practices
- **COA:** certificate of analysis
- **CR:** compounding record
- **CSP:** compounded sterile preparation
- **C-SCA:** containment segregated compounding area
- **CSTD:** closed-system transfer device
- **DCA:** direct compounding area
- **DP:** designated person
- **FDA:** US Food and Drug Administration
- **GFT:** gloved finger tip and thumb sampling
- **HD:** hazardous drugs
- **HEPA:** high efficiency particulate air
- **ISO:** International Organization for Standardization
- **IV:** intravenous
- **LAFW:** laminar airflow workbench
- **MFR:** master formulation record
- **NMB:** neuromuscular blocker
- **OF:** outsourcing facility
- **PEC:** primary engineering control
- **PPE:** personal protective equipment
- **RABS:** restricted air barrier system
- **SCA:** segregated compounding area
- **SEC:** secondary engineering control
- **sIPA:** sterile isopropyl alcohol
- **SOP:** standard operating procedure
- **TSA:** tryptic soy agar (bacterial growth plates)
- **USP:** United States Pharmacopeia



2024  
POST-MIDYEAR  
12 FEBRERO 2025 - BARCELONA

Organization Identification Number

*Additional*

# IS 503B THE NEW 340B?

The role of compounding pharmacies in the ever-evolving drug supply chain

<i>likelihood to Harm a Patient</i>	<i>expired</i>	MM.01.01.03 EP2
	<i>2 nurses</i>	NPSG.15.01.01 EP4
	<i>reparation needs</i>	PC.01.02.03 EP3 - <i>UTAs;</i>
	<i>Moderate</i>	PC.01.02.13 EP2
	<i>CPE - Anchor</i>	PC.01.02.13 EP7
	<i>Missing documentation</i>	PC.01.02.15 EP2
	<i>operate</i>	PC.01.03.01 EP23 - <i>no alterations</i>



- “Presentaciones” de medicamentos disponibles

- Viales/ampollas
- Listas para usar (RTA: Ready To Administer)
- Elaboración/Compounding:
  - No estériles (USP <795>)
  - Estériles (USP <797>)
  - Peligrosos (USP <800>)



Industriales



Propia (503A) vs Externalizar (503B)

# Qué factores influyen en coste-eficiencia



- **Seguridad**
  - Reducción de errores => daño
- **Costes**
  - Elaboración/administración
  - Personal
  - Deshechos
- **Normativa**
  - Legal
  - Uso indebido (“diversion”)
- **Externos**
  - Cambios en la práctica
  - Satisfacción de pacientes y trabajadores
  - Desabastecimientos

# RTA: Ready to administer



Imágenes obtenidas de: <https://www.simplist-us.com/catalog/> <https://pharmaceuticals.baxter.com/ready-use-premix-medications>

Internal Use Only Marketing and Sales



- Estabilidad corta
- Errores de elaboración
- Tamaño de lote inadecuado
- Errores de comunicación entre administrador y elaborador



- Estudio 1:
  - Recogida en planta de administración de medicamentos desechados sin administrar
  - 2 semanas de duración
    - 927 medicamentos recogidos
    - 13.000 dólares americanos
  - Extrapolado a 1 año: 335.000 dólares americanos

## Top 10 IV Waste Products by Inventory Value

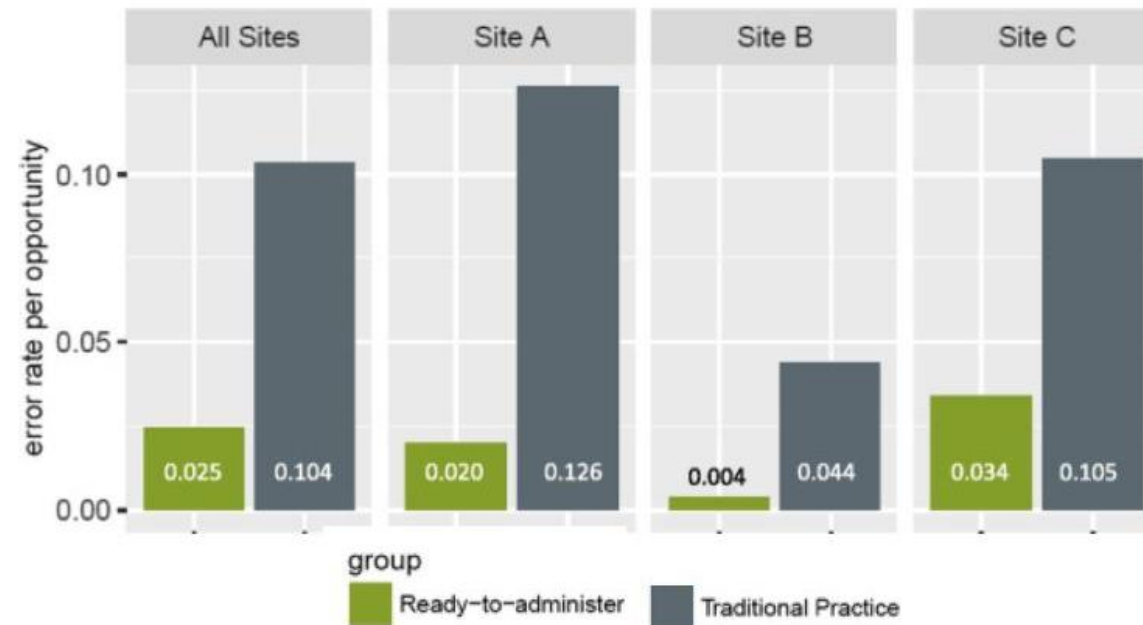
Drug name	Total Products Collected	2 Week Loss	Estimated Annual Loss	Percent of Total Waste Value
Alteplase	6	\$ 2,027	\$ 52,692	15.7%
Glucagon	1	\$ 1,366	\$ 35,511	10.6%
Ceftaroline	7	\$ 1,160	\$ 30,157	9.0%
Epinephrine	70	\$ 1,104	\$ 28,699	8.6%
Nicardipine	51	\$ 927	\$ 24,108	7.2%
Ceftazidime/avibactam	3	\$ 913	\$ 23,728	7.1%
Oxacillin	55	\$ 386	\$ 10,047	3.0%
Vancomycin	52	\$ 287	\$ 7,471	2.2%

- Estudio 1:
  - Recogida en planta de administración de medicamentos desechados sin administrar
  - 2 semanas de duración
    - 927 medicamentos recogidos
    - 13.000 dólares americanos
  - Extrapolado a 1 año: 335.000 dólares americanos
- Estudio 2:
  - Uso de opiáceos en quirófanos
  - 2 estudios similares en 2 hospitales independientes
  - 1 año de duración
  - Fentanilo, hidromorfona, morfina, midazolam y ketamina
  - 57.000 dólares al año

# Errores de medicación



- Tasa de error en RTA fue 2.5%, mientras que en viales/ampollas el error fue del 10.4%
- La reducción de errores fue estadísticamente significativa



- RTA was associated with a **94% reduction in errors** and saved \$2,871,889 in costs annually compared with the traditional VAS
- Incremental savings of \$22,554 per additional error avoided
  - RTA was the least costly option compared with traditional VAS
- Relative savings of \$182.61 per dose administered
- **Conduct pilot studies in your own health system**



Reducing health-system waste



Prioritizing workforce time



Ensuring patient safety



Establishing a compliant practice

## Compliance



- Sterile compounding regulations/considerations
  - USP chapter <797>, <800>
  - State regulations
  - Stability and sterility data
  - Per patient or batch preparations
  - Variability and consistency





- Medicamento ideal para adquirir de forma lista para administrar:
  - Dosis única estándar que se pueda precargar
  - No requiera manipulación, reconstitución, etc...
  - Preparado un proveedor a terceros bajo GMPs
  - Etiquetado cumpliendo con guías ISMP
  - Etiqueta y código de barras en embalaje externo
  - Embalaje externo actúe como sello => detectar si se ha abierto previamente

## RTA: Ready to administer

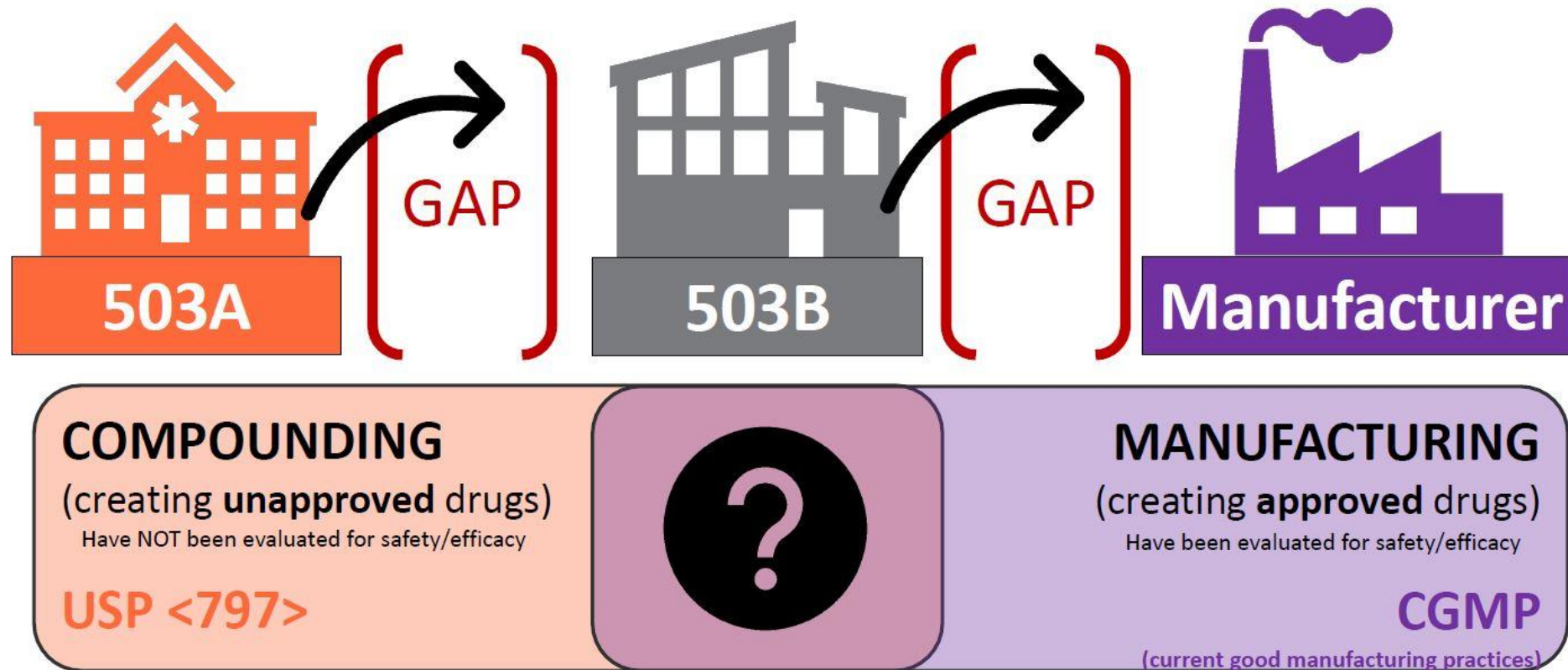


- “Cuando sea posible, se deben de utilizar especialidades farmacéuticas fabricadas industrialmente antes que elaborarlas en el Servicio de Farmacia”.



- “Cuando sea posible, dispensar los viales/ampollas en forma de jeringas precargadas listas para administrar en la concentración adecuada y volúmenes necesarios para dosis habituales específicas del pacientes”.

## Compounding & Manufacturing Landscape



FDA. FD&C Act Provisions that Apply to Human Drug Compounding. 2021. <https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/fdc-act-provisions-apply-human-drug-compounding>

# 503A vs 503B



- Elaboración en Servicios de Farmacia o en plantas de elaboración a terceros
  - **503 A** => Servicios de Farmacia  
=> Section 503A (b) (1) (A) (i) (III) of the Food, Drug and Cosmetic Act.
  - **503 B** => Elaboración a terceros  
=> Section 503B (d) (4) of the Food, Drug and Cosmetic Act.

	503 A	503 B
Legislación	1997	2013
Servicio/Oficina de Farmacia	Sí	No
Farmacéutico supervisor	Sí	Sí
Individualizado paciente	Sí	No
Estándar de elaboración	USP y estatal	USP, GMPs y federal
Supervisado/Regulado por	Estados	FDA
Tamaño lotes	Pequeños/Individuales	Grandes lotes
Fechas de caducidad	Cortas, bibliografía	Largas, mediante test
Documentación	PNT	Trazabilidad completa, pruebas de esterilidad, calidad, caducidad, ...
Departamento de calidad	No	Sí

- ¿Qué diferencia hay del 503B a la legislación previa (430B)?
  - Mayor supervisión de la FDA
    - Estándar GMPs
    - Inspecciones regulares de la FDA
  - Mayor transparencia
    - Los formularios 483 emitidos están disponibles públicamente



- Proceso de inspección
  - No anunciadas
  - Dependiente del investigador
  - Nada que ver con otros procesos de inspecciones que hayas conocido
  - Formulario 482, anuncio de inspección
  - Formulario 483, al final de la inspección con las observaciones
  - “Warning letter”, escalada del formulario 483
  - Regulatory meeting
  - Cease and desist
  - Dependiente del investigador



- Buenas prácticas para la selección de instalaciones 503B:
  - 1) Evaluar los servicios en seguridad y eficacia de forma previa a administración pte.
  - 2) Mantener una lista de instalaciones 503B seleccionadas
  - 3) Identificar y monitorizar los indicadores, al menos trimestralmente
  - 4) Documentar y comentar incidencias, así como acciones correctivas
  - 5) Desarrollar una política para los medicamentos a adquirir en instalaciones 503B (Qué valorar en cada caso y que documentación mantener).



- Buenas prácticas para la selección de instalaciones 503B:
  - 5.1) **Historial de aprobaciones e inspecciones**, el histórico puede ser el mejor predictor de futuro.
  - 5.2) **Respuestas a la FDA**, da una idea de como reacciona/responde, así como de la cultura de la organización.
  - 5.3) **Materias primas y métodos de esterilización**, conocer de qué se parte, el procedimiento, instalaciones y métodos de esterilización.
  - 5.4) **Asegurar esterilidad**, evaluar todos los puntos críticos para la esterilidad y ausencia de anomalías.
  - 5.5) **Etiquetado**, evaluar que cumpla las directrices del ISMP

Section	Details
Supplier Name	The name of the 503B outsourcing facility supplier
Facility Location	The city and state where the 503B outsourcing facility resides.
Evaluation Status	The current status of the organization's evaluation of the 503B outsourcing facility
Ingredients	Identifies the types of ingredients used by the 503B outsourcing facility, such as finished drug product or bulk drug substances.
Sterilization Methods	Identifies the primary sterilization methods used by the 503B outsourcing facility.
State Licensure	Identifies the specific and current registration of the 503B outsourcing facility to the state in which the organization resides. Some states require specific/additional licenses for controlled substances.
Date of organizations last onsite inspection	The date on which the evaluating organization last completed an onsite inspection of the 503B outsourcing facility
Quarterly Quality Report	The date of the most current quarterly quality report published by the 503B outsourcing facility
Last FDA Inspection	The date of the last FDA inspection of the outsourcing facility (identified by the last day of the inspection).
Years Since Last FDA Inspection	A calculation of the number of years between the last FDA inspection and the current date
Form FDA 483	The date of the latest issued Form FDA 483 to the 503B outsourcing facility within the last 4-years.
# of Observations	The total number of observations listed in the latest Form FDA 483 (if applicable)
Classification	The FDA's classification of latest FDA inspection.
FMD-145	The date of the issued FMD-145 for the latest Form FDA 483 (if applicable)
Warning Letter	The date of the latest warning letter issued within the last 4 years.
Response Letter	The date the 503B outsourcing facility has responded to the FDA in writing for the Form FDA 483 or warning letter (if applicable). Optional: notate how many days it took the firm to respond.
Recalls	The date of the latest recall within the last 4 years.
Recall Class	The classification of the latest recall.
Notes	This section can include any organization specific information or notes that include elements such as specific approved preparations to purchase, when the next onsite inspection is due or scheduled for, etc.

# USP <797> - Categorías de elaboración estériles



- **Uso inmediato:**
  - Máximo 3 principios activos
  - Elaborado por personal entrenado en procedimientos asépticos y PNTs
  - Administración antes de 4 horas
- **Categoría 1:**
  - Elaboración en áreas de elaboración segregadas (SCA) o salas blancas (Clean rooms)
  - Fechas caducidad cortas basadas en condiciones de almacenamiento
    - $\leq$  12 horas a temperatura ambiente
    - $\leq$  24 horas a temperatura 2-8 grados
- **Categoría 2:**
  - Elaboración en salas blancas (ISO 7/Clase B o ISO 8/Clase C)
  - Fechas de caducidad más largas, basadas en forma de elaboración, test de esterilidad, estudios de esterilidad y condiciones de almacenamiento
- **Categoría 3 (nuevo):**
  - Monitorización ambiental, calificación personal (q3 meses), test esterilidad, ... => Fechas de caducidad más largas
- **Viales dosis únicas:**
  - Si perforado en ISO 5 (Clase A), se puede usar hasta un máximo de 12h si se cumplen condiciones de almacenamiento
  - Si perforado en otro ambiente peor, se puede usar hasta un máximo de 1 hora.



## Probabilidad de una unidad no estéril (PNSU)

- **Procesado aséptico:**

- Filtración estéril y técnicas asépticas
- **1 de cada 1.000 puede estar contaminado (no es verificable)**
- Necesaria formación/evaluación del elaborador (media-fill testing, ...)

- **Esterilización terminal:**

- Vapor, calor seco, radiación, ...
- **1 de cada 1.000.000 puede estar contaminado (verificable)**
- No es necesaria pruebas de técnica aséptica



## Maximum BUDs without Sterility Testing

Category	Sterility Testing	Controlled Room Temperature (20-25°C)	Refrigerator (2-8°C)	Freezer (-25 to -10°C)
Category 1	None	12 hours	24 hours	N/A
Category 2 Aseptically Processed	None	Non-sterile components 1 day	Non-sterile components 4 days	Non-sterile components 45 days
	None	Sterile components 4 days	Sterile components 10 days	Sterile components 45 days
Category 2 Terminally Sterilized	None	14 days	28 days	45 days

Pharmaceutical compounding—sterile preparations (general information chapter 797). Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; May 1, 2024. DOI: [https://doi.org/10.31003/USPNF\\_M99925\\_08\\_01](https://doi.org/10.31003/USPNF_M99925_08_01) Adapted from USP <797> Table 12 and Table 13



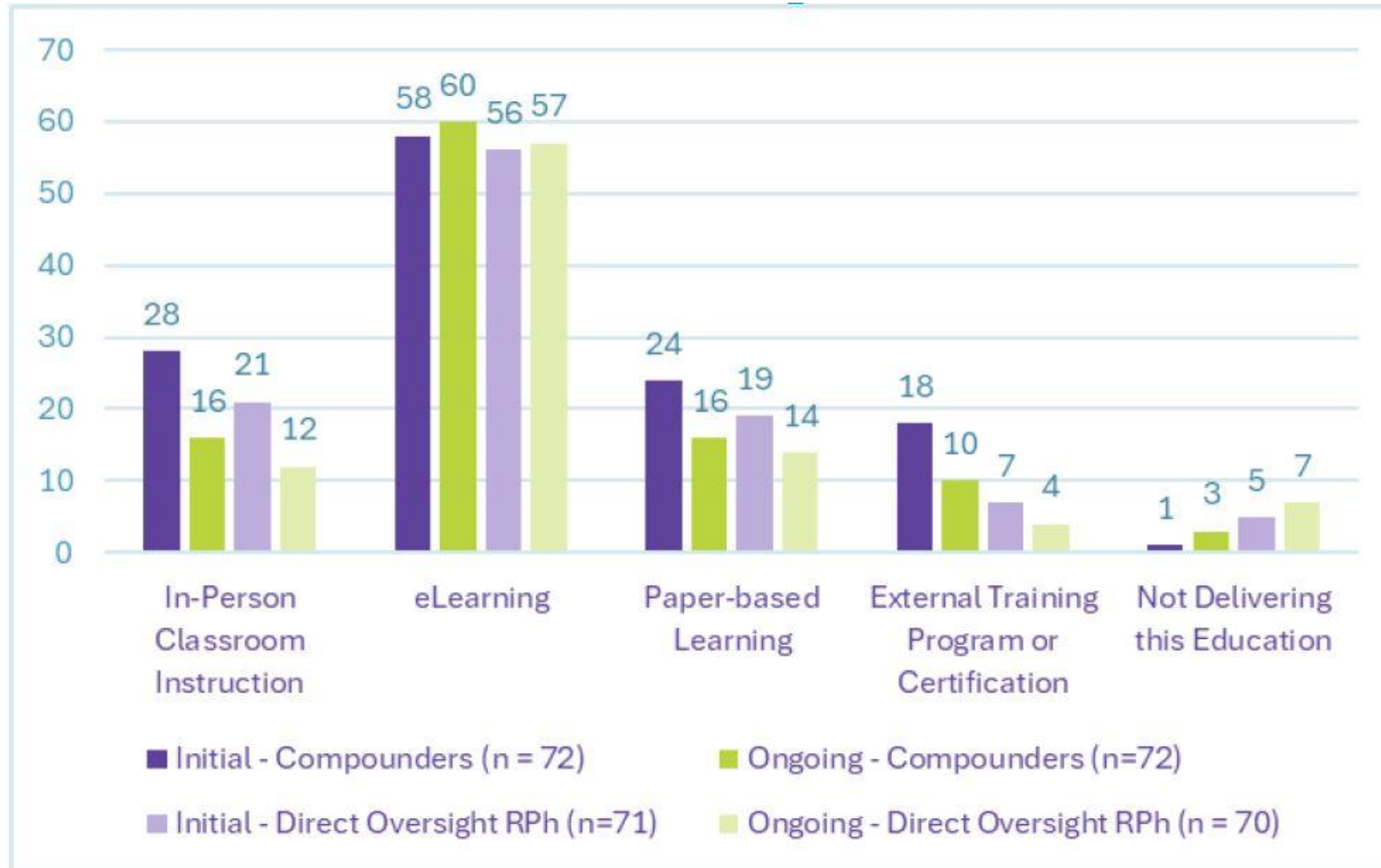
## Maximum BUDs with Sterility Testing

Category	Sterility Testing	Controlled Room Temperature (20-25°C)	Refrigerator (2-8°C)	Freezer (-25 to -10°C)
Category 2 Aseptically Processed	✓	30 days	45 days	60 days
Category 2 Terminally Sterilized	✓	45 days	60 days	90 days
Category 3 Aseptically Processed*	✓	60 days	90 days	120 days
Category 3 Terminally Sterilized*	✓	90 days	120 days	180 days

\*Passing all applicable tests for Category 3

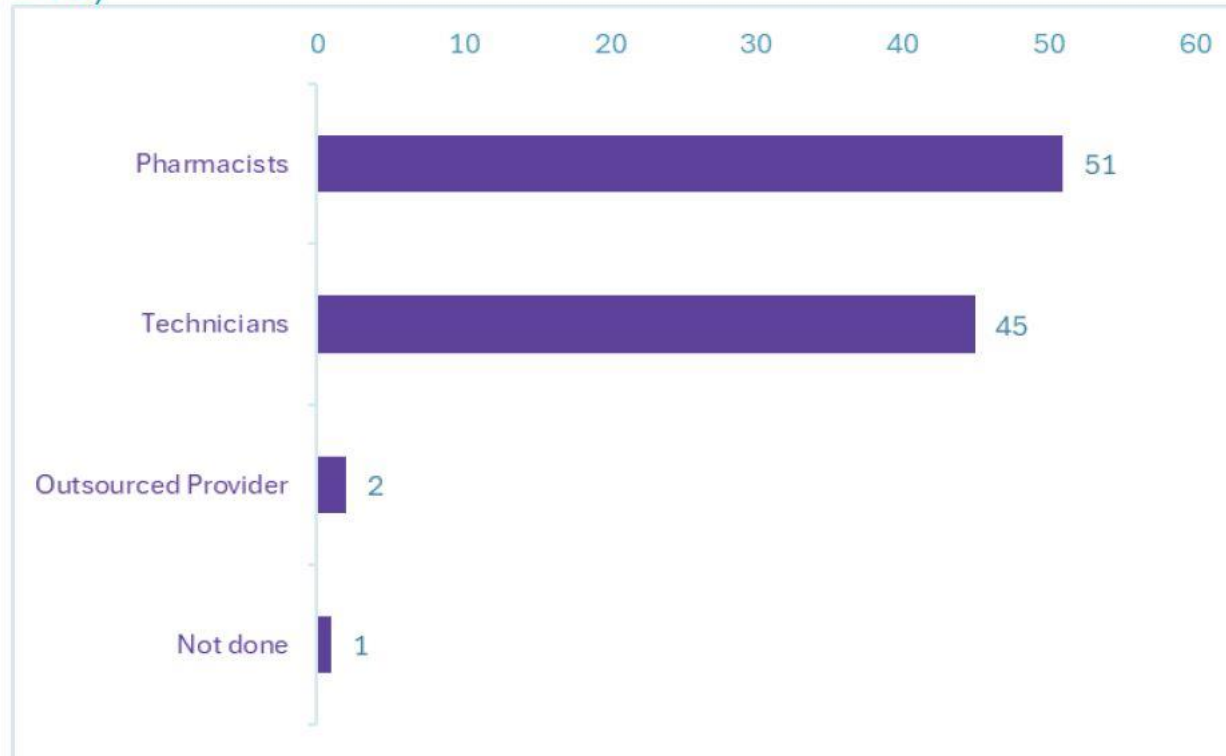
Pharmaceutical compounding—sterile preparations (general information chapter 797). Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; May 1, 2024. DOI: [https://doi.org/10.31003/USPNF\\_M99925\\_08\\_01](https://doi.org/10.31003/USPNF_M99925_08_01) Adapted from USP <797> Table 13 and Table 14

# Encuesta elaboración 2024



## Individual who performs observed competency assessments for pharmacy staff

(Select all, n = 70)

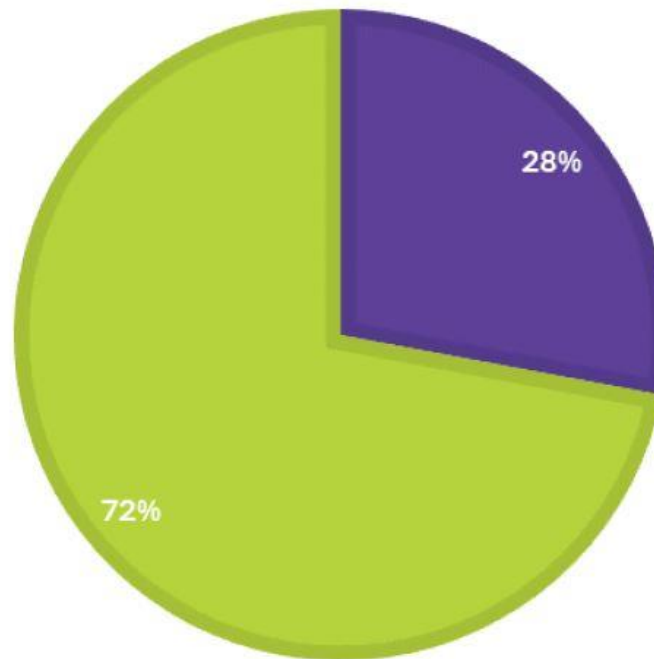


HCIS Avisos



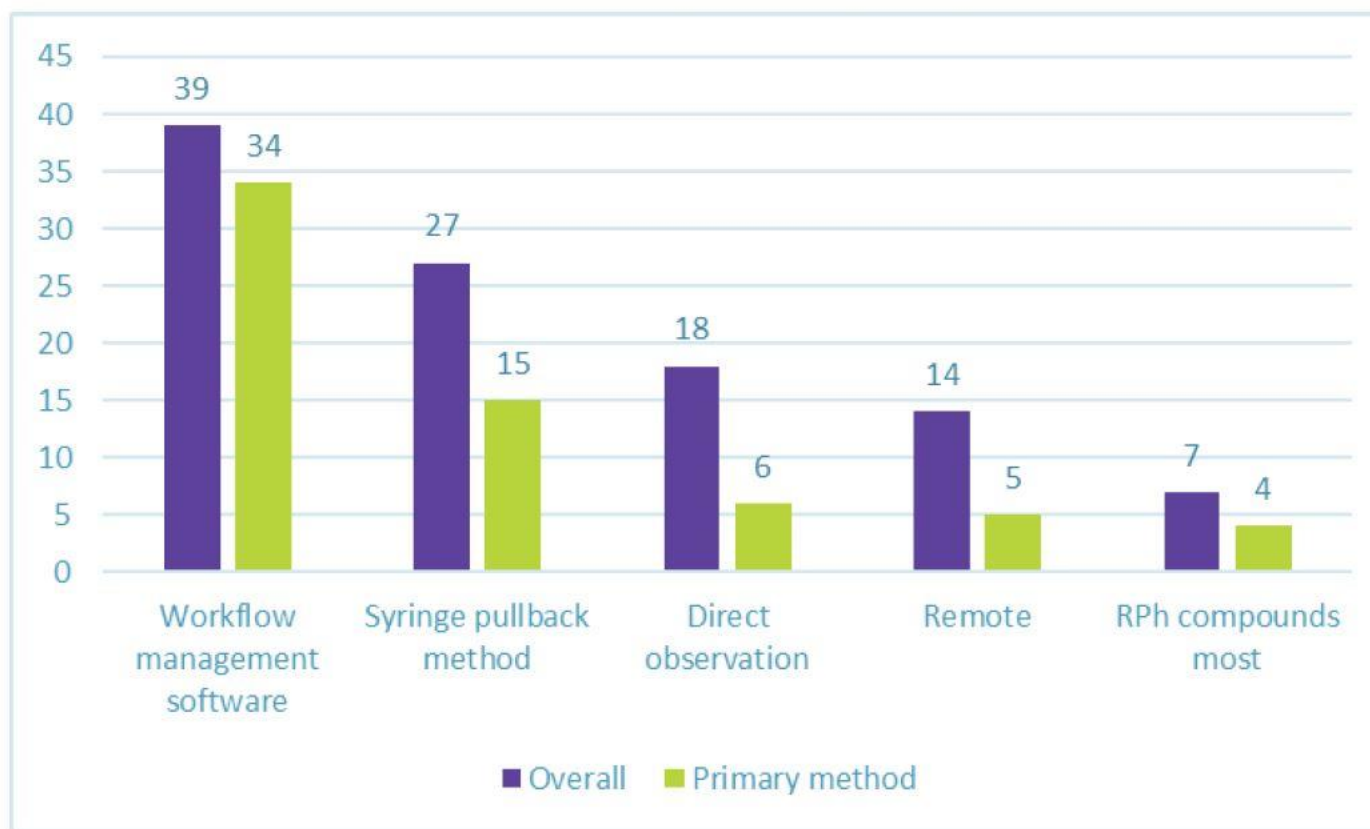
Quedan  
que cad  
, desea r

## Pharmacy performs training and competency for non-pharmacy staff to enter cleanroom

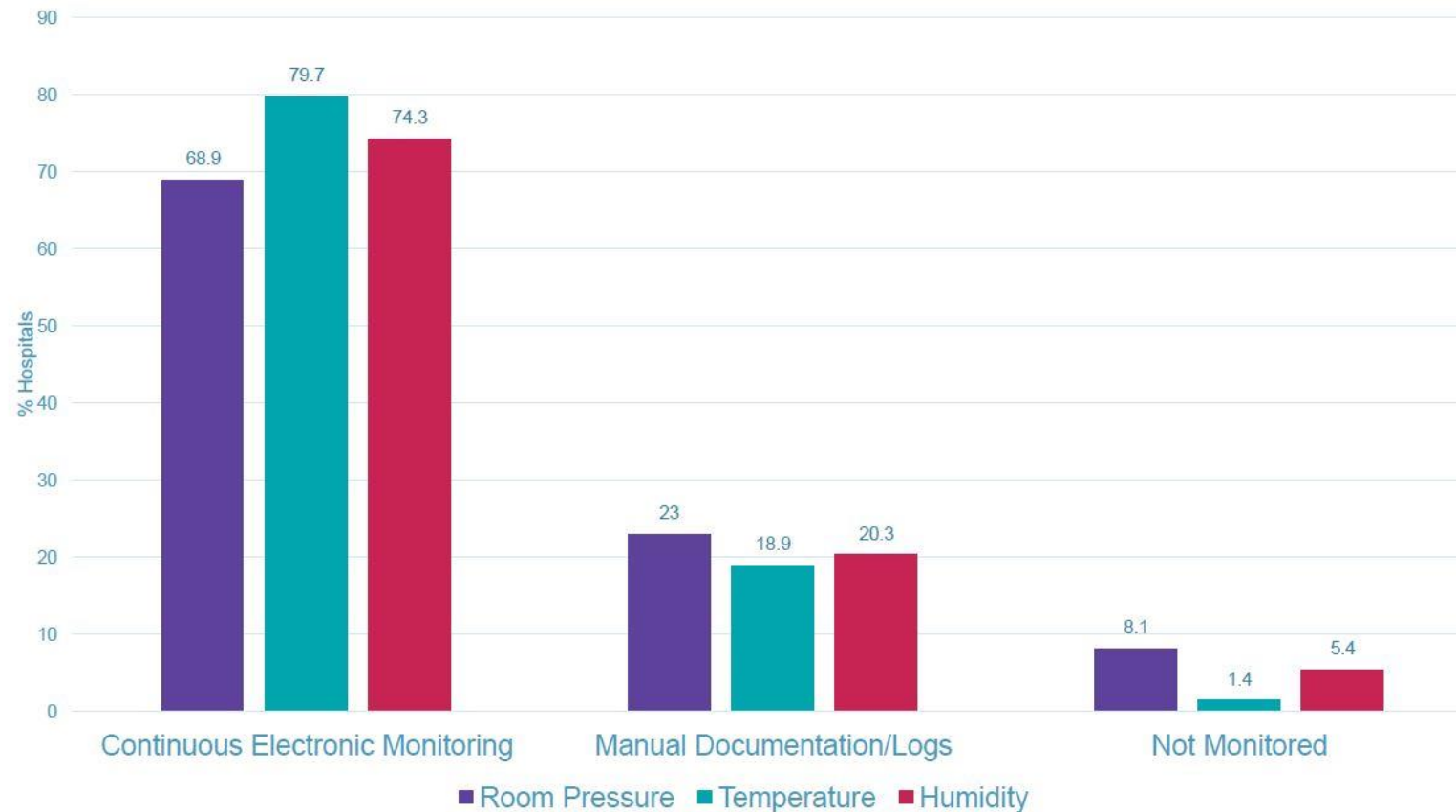


■ Yes (19) ■ No (49)

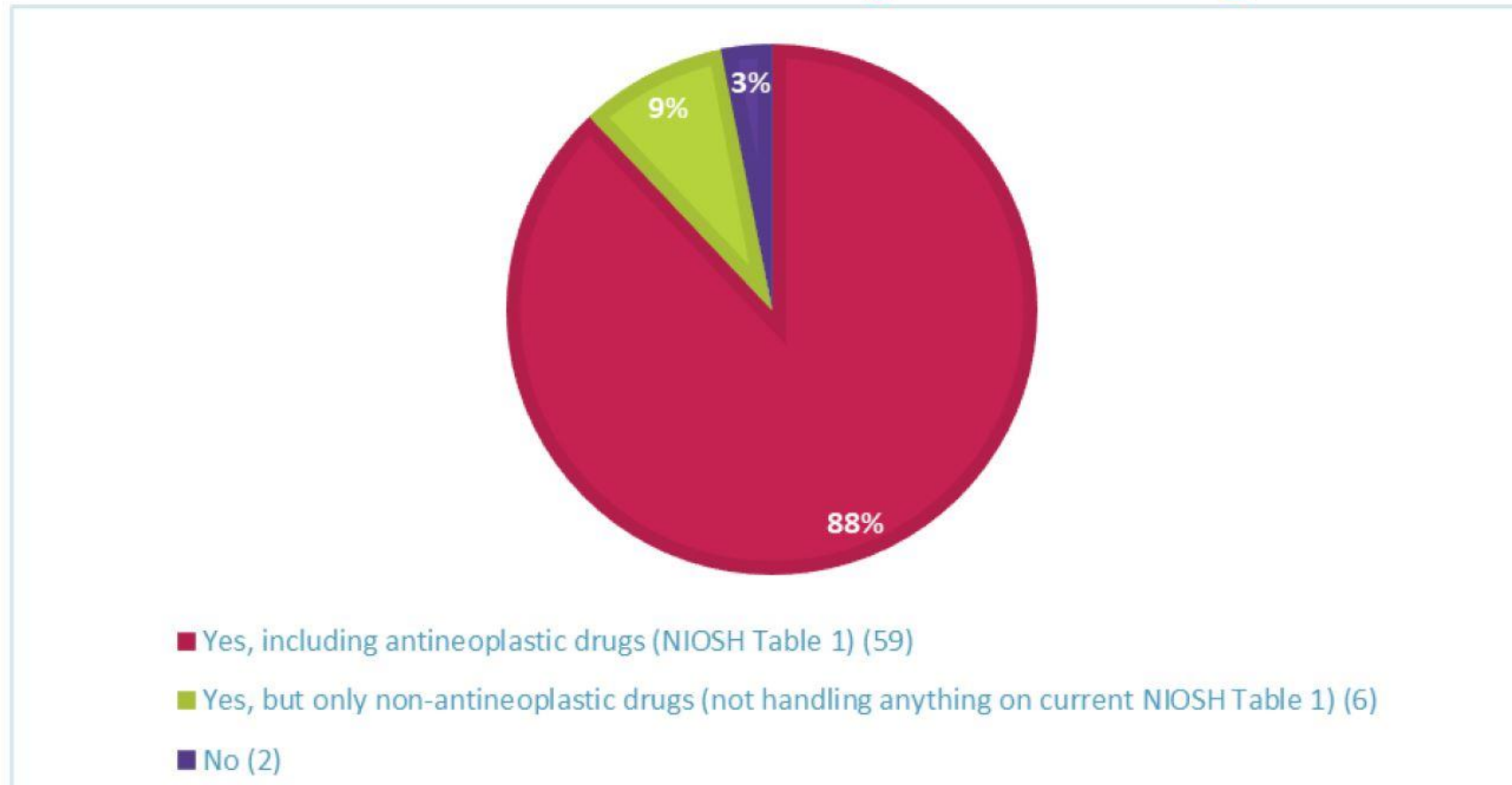
## Product Verification (n=66, 64)



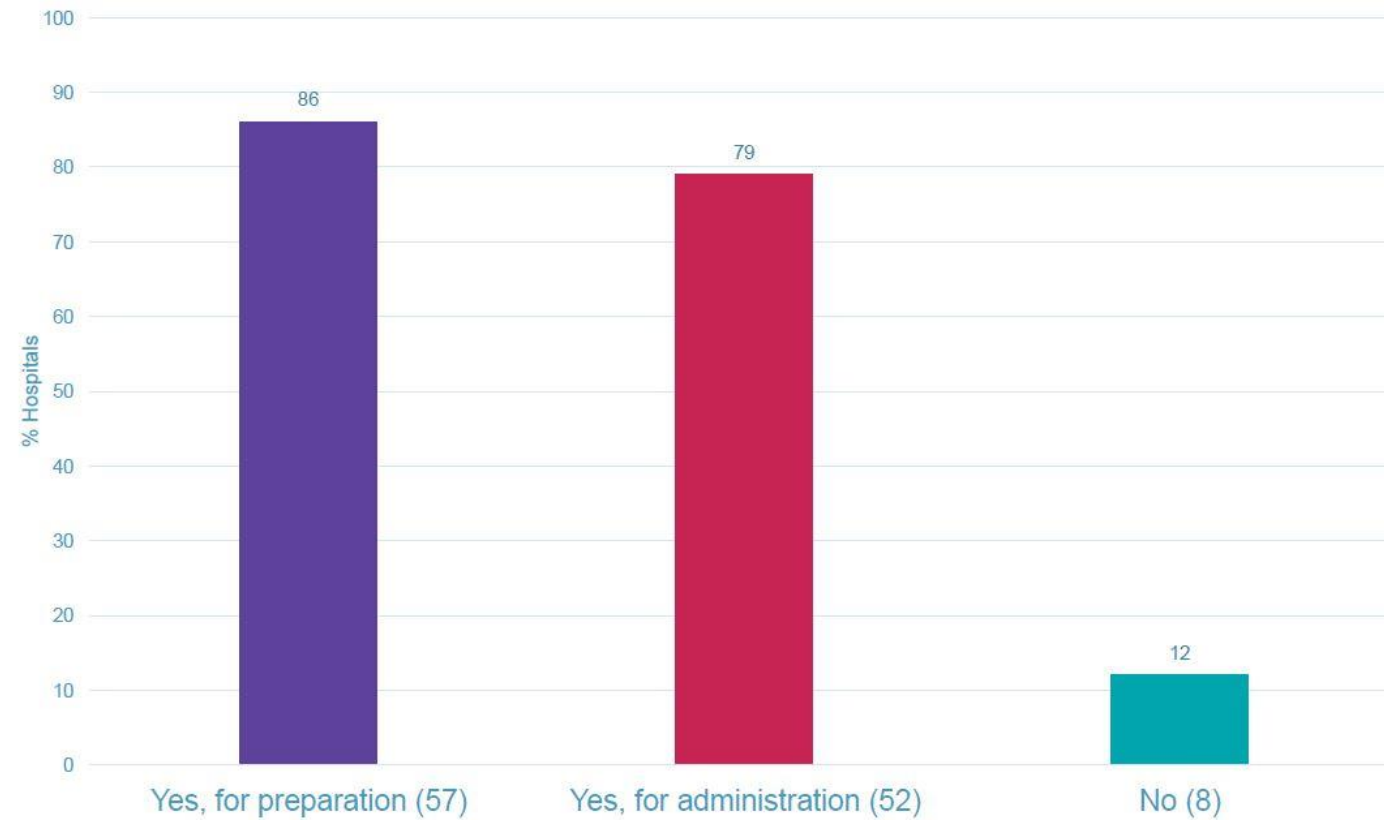
## Facilities Monitoring (n = 74)



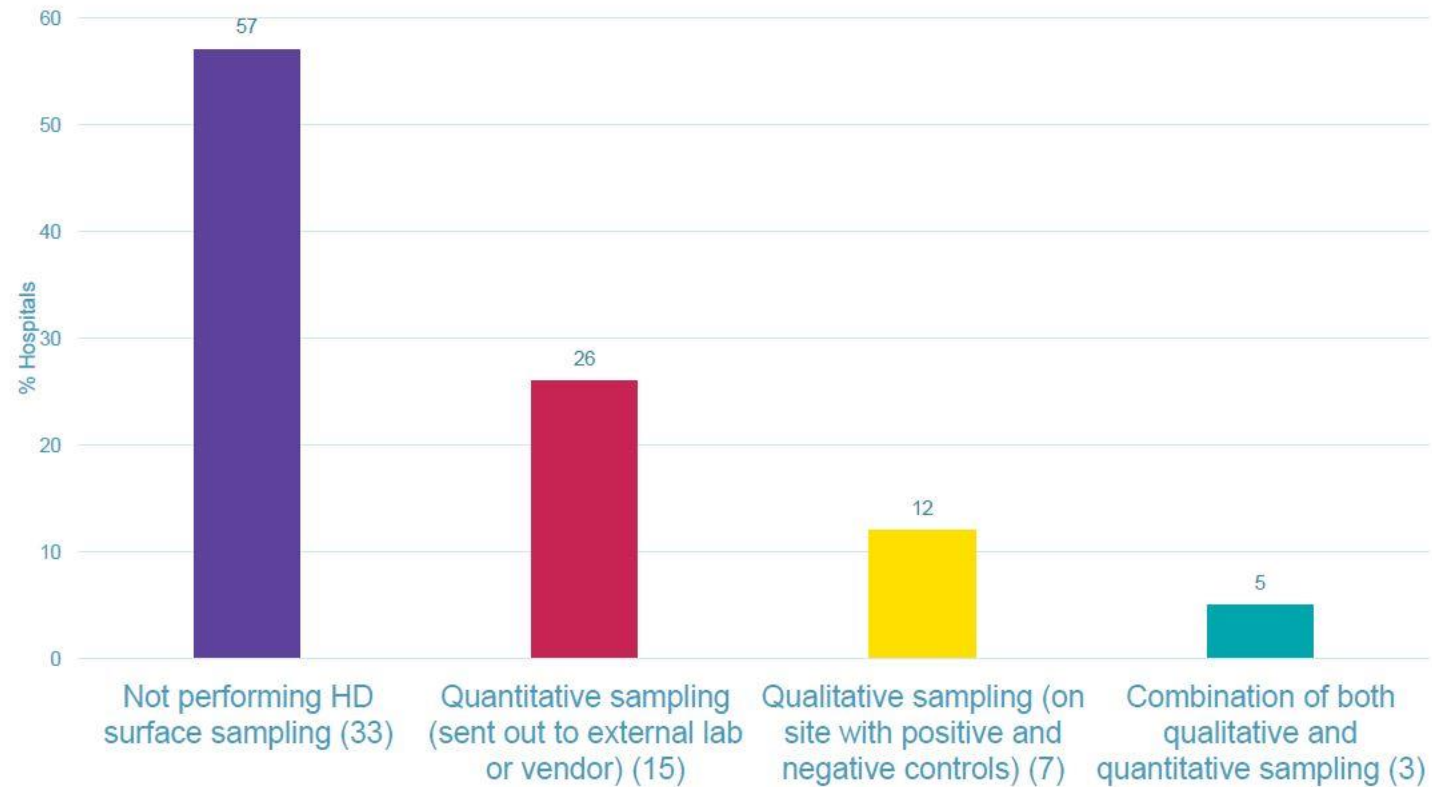
## Hazardous Drug Handling



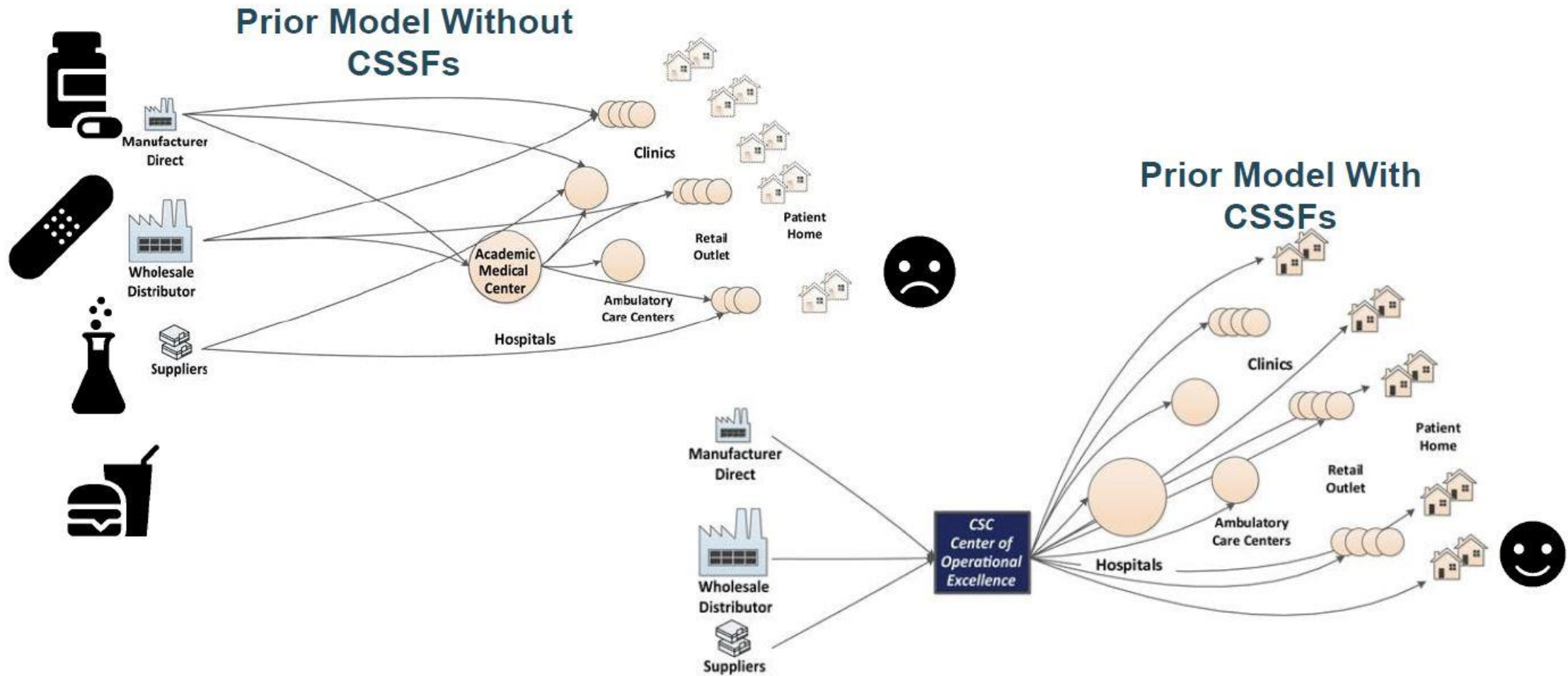
## Use of CSTDs



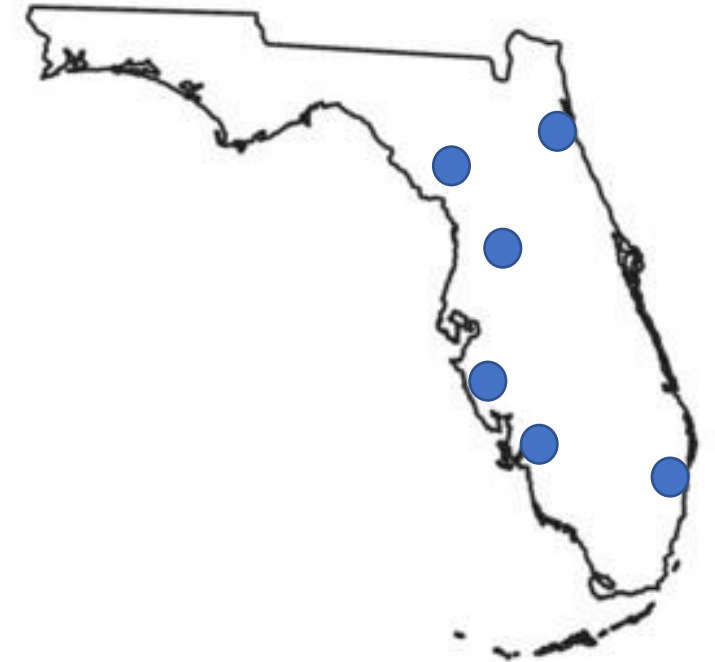
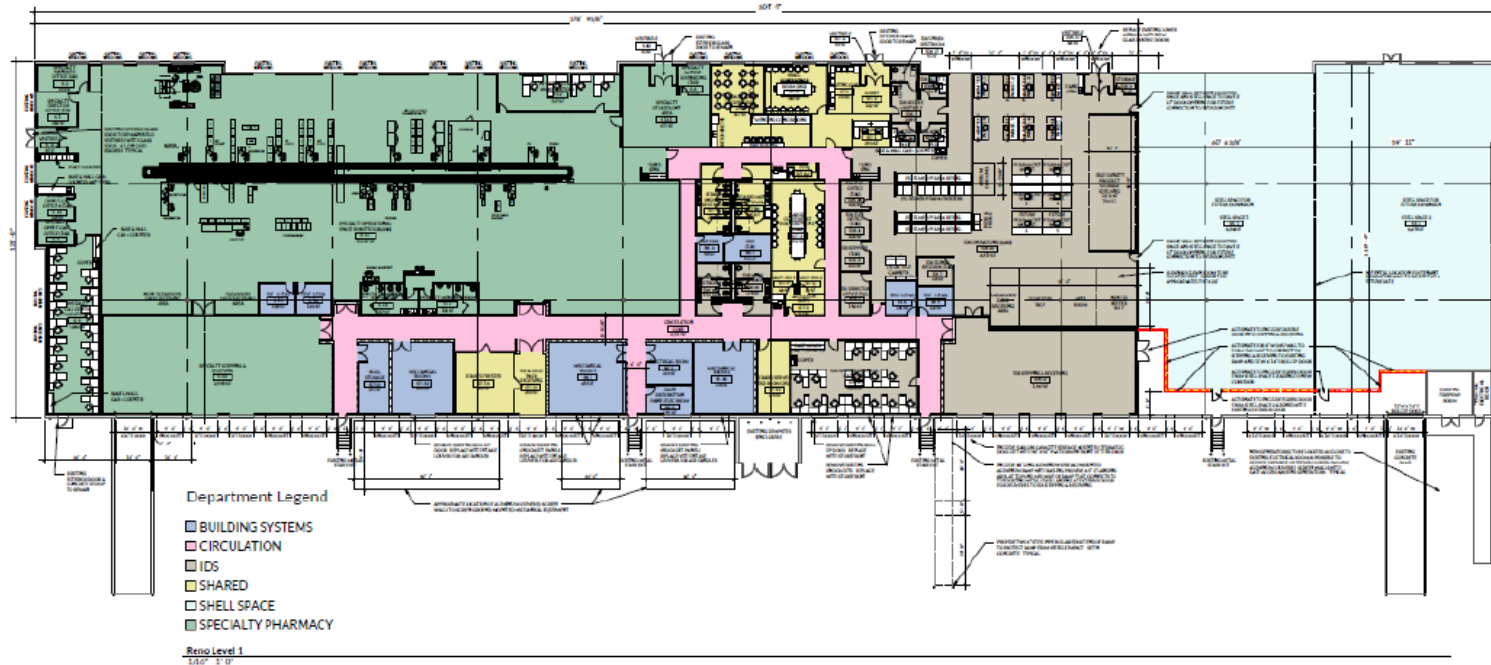
## HD Surface Sampling



# Centralizar servicios



# Centralizar servicios



# Centralizar servicios



## Original Services

### Distribution Services

- Clinic replenishment
- Low unit of measure distribution
- Optimized purchasing power
- Re-packaging

### Compounding Services

- IV admixture (503A)



## Added Services

### Distribution Services

- Central ADM replenishment
- Tray replenishment

### Compounding Services

- Sterilization (USP) services

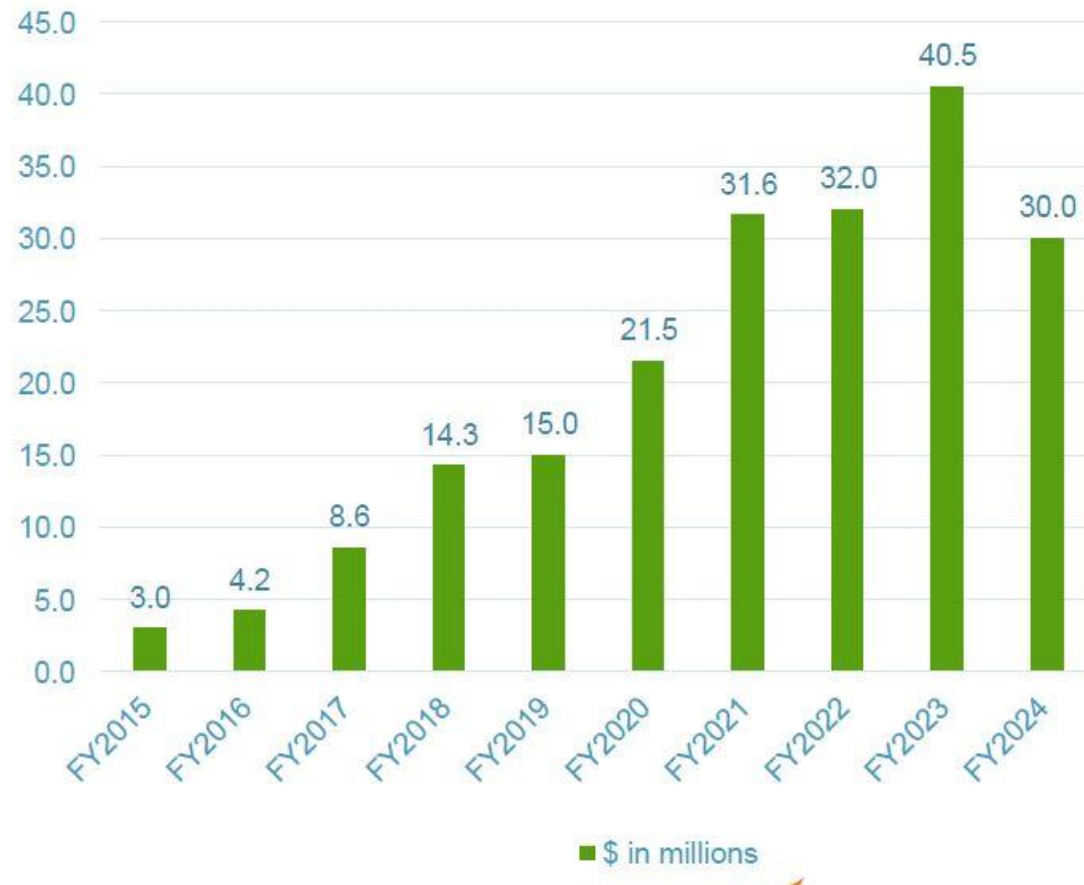
### Outpatient Services

- Retail, mail-order, specialty fulfillment
- Home infusion
- Employee pharmacy / internal PBM

# Centralizar servicios



### Strategic Sourcing Savings Initiatives FY2015 - 2024



# NO Centralizar servicios



- Centralization of Disparate Functions
- Workforce Issues
- The Commute
- Space Needs/Availability
- Growth
- Capital Budget Timing

- Specialty Pharmacy
- Health Plan Pharmacy
- Home Infusion

- Need to be Close to the Patients
- Dispersed Services Works Well

- Medication Therapy Management Services
- Comprehensive Medication Management Services

- Health System Orientation
- Organizational Matrix Activity
- Reporting Structure

- Pharmacy Administration
- 340B Services
- Information Technology and Services

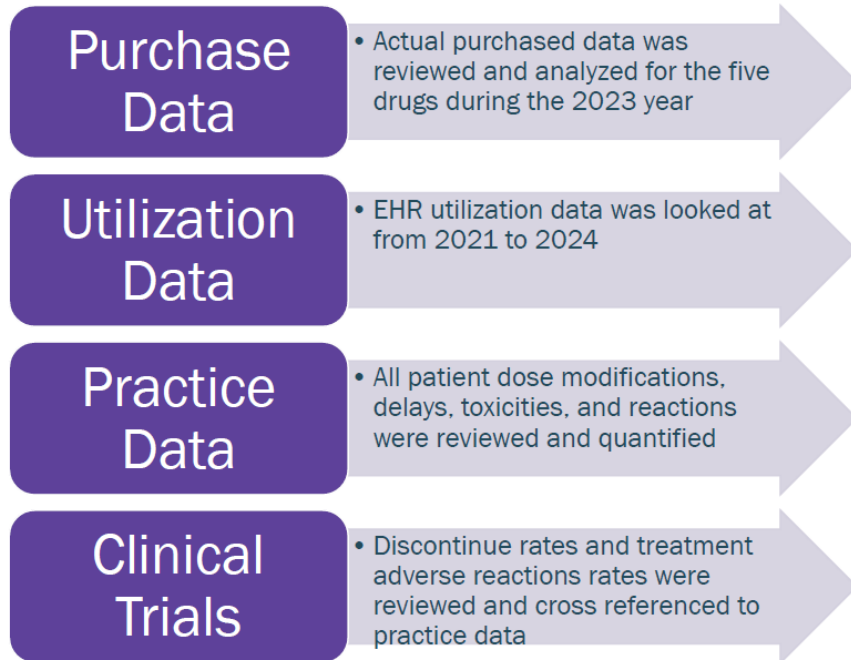


## The World's largest Clinical Study

- **M3DIMAKER 2** pharmaceutical 3D printer
- **Gustave Roussy Institute, Paris**
- Over **200 patients**
- **SSE and Pellet Dispensing**
- **Compounding Regulation**



## Analyzing Utilization Data



Drug	Dose number	Probability	Drug	Dose Number	Probability
Teclistamab	1	82.76%	enfortumab	1	93.33%
Teclistamab	2	51.72%	enfortumab	2	75.00%
Teclistamab	3	46.55%	enfortumab	3	66.67%
Teclistamab	4	37.93%	enfortumab	4	63.33%
Teclistamab	5	37.93%	enfortumab	5	60.00%
Teclistamab	6	34.48%	enfortumab	6	58.33%
Teclistamab	7	32.76%	enfortumab	7	53.33%
Teclistamab	8	32.76%	enfortumab	8	50.00%
Teclistamab	9	31.03%	enfortumab	9	45.00%
Teclistamab	10+	31.03%	enfortumab	10+	45.00%

EHR = Electronic Health Record

Run Data	
enfortumab vedotin 30 n	33
enfortumab vedotin 20 n	13
nivolumab	27
sacituzumab	30
tebentafusp	2
teclistamab	24

## Comparing Predictive Tool vs. No Tool

High-Cost Medication	Not Using the Tool	Using the Tool
Enfortumab Vedotin (Padcev <sup>®</sup> )	40	15
Nivolumab (Opdivo <sup>®</sup> )	50	25
Sacituzumab govitecan (Trodevly <sup>®</sup> )	95	15
Tebentafusp-tebn (Kimmtrak <sup>®</sup> )	20	2
Teclistamab-cqyc (Tecvayli <sup>®</sup> )	25	13



# Center of Excellence in Medication-Use Safety and Pharmacy Practice Certification

- Assessment of an organization's level of performance in relation to:
  - Established Standards
  - Formal Recognition
    - High Quality Pharmacy Services
    - Operations and Patient Care
    - Demonstrates Commitment to Excellence
    - Continual Quality Improvement
    - Practice Advancement.
- The Center of Excellence recognition program uses
  - Best Practices for Hospitals and Health System Pharmacy
  - Practice Advancement Initiative 2030
  - ASHP Foundation Pharmacy Forecast 2020
  - Residency Accreditation Standards
  - Other profession-wide best practices and industry standards



<https://www.ashp.org/pharmacy-practice/certified-center-of-excellence/about-the-standard> Accessed 8/28/24

[The ASHP Standard for Certification as a Center of Excellence in Medication-Use Safety and Pharmacy Practice](#)





- **Evidencia avala uso de especialidades listas para administrar industriales**
- **Realiza un estudio de costes de desecho en tu hospital**
- **Hay muchos más costes a tener en cuenta que el de adquisición**
- Externalizar elaboración puede ser conveniente (requerimientos legales, personal, almacenamiento, fechas de caducidad, seguridad y desabastecimientos)
- 503B permite extender las fechas de caducidad, garantía de calidad y estandarización del formulario
- **Hay que formar, practicar y evaluar las competencias de los elaboradores**
- Las nuevas tecnologías están llegando: **impresión en 3D de medicamentos y modelos predictivos**
- Visibilizar el buen hacer de la Farmacia, certificado de excelencia en procesos farmacéuticos