



Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Calzado-Gómez G, Nazco-Casariago GJ, Viña-Romero MM, Gutiérrez-Nicolás F. Cost-effectiveness study of closed system transfer devices for the preparation of antineoplastic agents. Farm Hosp. 2017;41(5):575-582.
- Calzado-Gómez G, Nazco-Casariago GJ, Viña-Romero MM, Gutiérrez-Nicolás F. Estudio coste-eficiencia de sistemas cerrados para la preparación de agentes antineoplásicos. Farm Hosp. 2017;41(5):575-582.

**ORIGINALES**

Artículo bilingüe: inglés/español

Cost-effectiveness study of closed system transfer devices for the preparation of antineoplastic agents**Estudio coste-eficiencia de sistemas cerrados para la preparación de agentes antineoplásicos**Gloria Calzado-Gómez¹, Gloria Julia Nazco-Casariago¹,
María Micaela Viña-Romero², Fernando Gutiérrez-Nicolás¹¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, La Laguna. España. ²Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. España.**Autor para correspondencia**Correo electrónico:
gloriacalgom@gmail.com
(Gloria Calzado-Gómez)Recibido el 11 de noviembre de 2016;
aceptado el 21 de marzo de 2017.
DOI: 10.7399/fh.10876**Abstract**

Most cytostatic drugs cannot be administered directly to patients in their marketed presentation, but require previous reconstitution conducted in the Pharmacy Unit areas for cytostatic preparation.

There are systems that allow drug reconstitution and transfer once it has been diluted, in order to protect staff from any potential contamination during handling. These are commonly known as Closed Systems, and generally have a piece for vial attachment and a syringe adapter with a built-in filter, that replace the traditional needles. Closed systems feature different characteristics and costs which is necessary to analyze in order to determine the most efficient one.

Resumen

La mayoría de fármacos citostáticos no pueden ser administrados directamente desde la presentación comercial al paciente, sino que requieren de una reconstitución previa realizada en las áreas de elaboración de citostáticos en los Servicios de Farmacia.

Existen sistemas que permiten reconstituir y extravasar el fármaco una vez diluido, para evitar la posible contaminación derivada de su manejo al personal. Estos sistemas se conocen comúnmente como sistemas cerrados, y de manera genérica constan de una pieza de fijación al vial y un adaptador para la jeringa con filtro integrado, que sustituyen a las tradicionales agujas. Los sistemas cerrados presentan diversas características y costes que son necesarios analizar para conocer cuál es el sistema más eficiente.

Introduction

Occupational safety has become one of the main concerns in hospitals, and exposure to cytotoxic agents is one of the most relevant issues, as well as accidental needle-sticks. Since the 70s, it has been well known that nurses who prepare chemotherapy presented high levels of mutagenic agents in their bodies¹. Therefore, there have been many guidelines and agreement documents^{2,10} prepared in order to try to minimize the exposure of workers to this type of agents³. One of the first advances in this field was the use of biological safety cabinets in combination with individual protection equipment, and the use of closed systems for preparation and transfer of antineoplastic agents⁴, according to Royal Decree (RD 665/97) which was subsequently modified (RD 1124/2000 and RD 349/2003)^{5,6}. This Royal Decree regu-

lates closed systems and therefore encourages their use, and sophisticated systems have been launched that will replace the use of traditional needles. These complex devices present heterogeneous costs that require their cost-efficiency assessment⁷. The Pharmacy Area is legally responsible for this assessment (RD 1591/2009)⁸, which will allow to select the most efficient devices. In order to conduct this assessment, it will be essential to consider that the increased safety offered for cytostatic handling by these Closed Systems (CS) is obtained at the expense of dead space, higher than that of traditional loading needles, which does not allow the total extraction of the liquid contents from the vials⁹. Therefore, in this study we have analyzed the potential economic impact of incorporating each one of these systems in a third-level hospital; additionally, a cost-efficiency study has been conducted for said devices, based on the most efficient use of the vials.

KEYWORDS

Closed system; Chemotherapy; Safety; Antineoplastic agents; Efficiency.

PALABRAS CLAVE

Sistema cerrado; Quimioterapia; Seguridad; Antineoplásicos; Eficiencia.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Methods

A study was conducted with the objective of measuring the cost-efficiency of some of the CS available in the market. The following CS were assessed:

BD-Phaseal®; Hospira ICU CLAVE® CH 70 and CH74; Baxter-ChemoAL-DE®; Care Fusion Smart Site® and VM04®; Fresenius Extra Spike®; Braun Chemo V Mini Spike®.

These systems include, among other features, an owl that allows to pierce the rubber septum of each vial, remaining affixed through anchorage. They also allow to access the vial contents through a luer connector to the syringe, not requiring the use of needles. All these systems feature 0.2 µm venting filters in all their models, except for BD Phaseal, which features an airtight expansion chamber.

The calculation of the estimated economic impact for one year included:

- The cost associated with the loss of the drug that remains in the system. To this aim, the outcomes from the study were extrapolated with each vial size and CS model included, shown in table 1, to the vials used during one year in our hospital, in the Day Hospital areas for Oncology and Haematology.
- The cost of the syringes for cytostatic preparations (attached to the CS for handling during preparation).
- The costs of the CS available at the time of conducting the study (Table 3).

The cost of drug loss was estimated through the weight difference technique. The procedure was conducted as follows:

- a. Empty 10, 20 and 30 ml vials were weighed.
- b. Vials were filled with an innocuous and coloured solution, with the respective volumes (10, 20 and 30 mL).
- c. Each CS model was attached, according to size, to the relevant vial.
- d. Liquid extraction was conducted through each one of the CS.
- e. Each vial was weighed once its liquid contents had been extracted. We applied the weight difference technique regarding the initial weight of the empty vial.

This process was conducted three times by three different operators, with the objective of avoiding any bias caused by the level of skill in the use of

these systems: Operator 1: with high experience in cytostatic preparation, conducted in his daily practice, wide knowledge of CS; Operator 2: limited experience, with knowledge of the mechanism and performance, and occasionally handling these preparation materials; and Operator 3, without any experience, with knowledge of the mechanism and performance of CS.

The mean level of the 3 measurements was taken as reference. This specific value for each vial size and CS model was considered as drug loss in ml.

The vials of the marketed presentations of drugs used in Oncology and Haematology were classified into 3 groups, according to their diameter size and volume: 13 mm/10 mL, 20 mm/20 mL and 20 mm/30 mL (Table 1); this allowed to extrapolate the loss of the drug discarded in the vial represented by the use of each CS model, through calculating the cost per drug ml, using the price reported at the date of the study, on February, 2015.

The number of total preparations was obtained from the Oncowin® computer system, and the use of vials from SAP®.

Results

In total, there were 63 tests through difference in weight, with each vial size and CS model measured three times, and the mean level of drug not used in each of the three measurements was used as value of reference. These systems were not available to us; Hospira ICU CLAVE® CH 70, CH74, or Fresenius Extra Spike® for the 10ml vial size. The outcomes are stated in table 2.

It was observed that the CS with the best efficient use of the drug in 10ml vials was the system marketed by Care Fusion Smartsite®, with a mean loss of 0.144 ± 0.019 mL, followed by BD-Phaseal® with 0.152 ± 0.433 mL; the system with the highest loss was Braun's Owl, with 0.661 ± 0.205 mL.

For the 20 mL vial size, the device by Care Fusion® model VM04 allowed the most efficient use of the vial contents (0.229 ± 0.146 mL), followed by BD-Phaseal® with a 0.239 ± 0.093 mL loss; the device by Braun® presented the highest recorded loss (0.780 ± 0.459 mL).

For 30 mL vials, the BD-Phaseal® system showed the best results (0.186 ± 0.760 mL), followed by the Care Fusion Smartsitesystem with 0.256 ± 0.044 mL.

Table 1. Classification of the marketed presentations used in Oncology and Haematology Day Hospitals in 2014

Drug	Cost per vial	Cost per ml	Extrapolated vial diameter / volume
RITUXIMAB 100 MG - 10 ML VIALS - INTRAVENOUS	229.85	22.98	13 mm/10 ml
BEVACIZUMAB 25 MG/ML - 4 ML (100 MG) VIAL - INTRAVENOUS	299.93	74.98	13 mm/10 ml
TEMSIROLIMUS 30 MG VIAL - INTRAVENOUS	840	420	13 mm/10 ml
VINFLUNINE 25 MG/ML - 10 ML (250 MG) VIAL - INTRAVENOUS	786.25	78.62	13 mm/10 ml
RAITITREXED 2 MG/5 ML VIAL - INTRAVENOUS	112.71	22.54	13 mm/10 ml
VINFLUNINE 25 MG/ML - 2 ML (50 MG) VIAL - INTRAVENOUS	157.25	78.62	13 mm/10 ml
VINCISTINE 1 MG VIAL - INTRAVENOUS	1.45	0.72	13 mm/10 ml
TRASTUZUMAB 150 MG VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	551.78	76.63	20 mm/20 ml
BEVACIZUMAB 25 MG/ML - 16 ML (400 MG) VIAL - INTRAVENOUS	1,103.44	68.96	20 mm/20 ml
PANITUMUMAB 20 MG/ML - 20 ML VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	1,406.02	70.30	20 mm/20 ml
PERTUZUMAB 420 MG VIAL FOR PERFUSION INTRAVENOUS* ME	3,110	222.14	20 mm/20 ml
LIPOSOMAL DOXORUBICIN 20 MG VIAL - INTRAVENOUS	314.38	31.43	20 mm/20 ml
BENDAMUSTINE 100 MG VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	253.28	25.32	20 mm/20 ml
AFLIBERCEPT 25 MG/ML - 8 ML (200 MG) VIAL	650.52	81.31	20 mm/20 ml
IRINOTECAN 100 MG VIAL - INTRAVENOUS	7.25	1.45	20 mm/20 ml
CARBOPLATIN 450 MG VIAL - INTRAVENOUS	19.95	1.99	20 mm/20 ml
AFLIBERCEPT 25 MG/ML - 4 ML (100 MG) VIAL	325.26	81.31	20 mm/20 ml
FOTEMUSTINE 208 MG VIAL - INTRAVENOUS	389.94	38.99	20 mm/20 ml
VINORELBINE 50 MG VIAL - INTRAVENOUS	22.05	2.20	20 mm/20 ml
PANITUMUMAB 20 MG/ML - 20 ML VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	1,406	70.30	20 mm/20 ml
CYCLOPHOSPHAMIDE 1GR VIAL - PARENTERAL	7.16	0.35	20 mm/20 ml

Table 1 (cont.). Classification of the marketed presentations used in Oncology and Haematology Day Hospitals in 2014

Drug	Cost per vial	Cost per ml	Extrapolated vial diameter / volume
RITUXIMAB 100 MG - 10 ML VIALS - INTRAVENOUS	232	11.60	20 mm/20 ml
OXALIPLATIN 50 MG VIAL - INTRAVENOUS	3.90	0.19	20 mm/20 ml
PANITUMUMAB 20 MG/ML 5 ML VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	353	70.60	20 mm/20 ml
TOPOTECAN 4 MG VIAL - INTRAVENOUS	14	2.80	20 mm/20 ml
BLEOMYCIN 15 UI VIAL - PARENTERAL	12.62	1.26	20 mm/20 ml
CYCLOPHOSPHAMIDE 200 MG VIAL - PARENTERAL	2.17	0.21	20 mm/20 ml
OXALIPLATIN 100 MG VIAL - INTRAVENOUS	7.90	0.39	20 mm/20 ml
VINCRISTIN 1 MG VIAL - INTRAVENOUS	1.45	0.72	20 mm/20 ml
PEMETREXED 500 MG/VIAL - INTRAVENOUS	1,110	55.50	20 mm/30 ml
CETUXIMAB 5 MG/ML - 20 ML (100 MG) VIAL - INTRAVENOUS	177.88	8.89	20 mm/30 ml
RITUXIMAB 500 MG - 50 ML VIAL - INTRAVENOUS	1,151.07	23.02	20 mm/30 ml
TRABECTEDIN 1 MG VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	1,914.24	119.64	20 mm/30 ml
IPILIMUMAB 200 MG/40 ML VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	10,709.77	267.74	20 mm/30 ml
TRABECTEDIN 1 MG VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	1,914.24	95.71	20 mm/30 ml
LIPOSOMAL DOXORUBICIN 50 MG VIAL - INTRAVENOUS	406.79	16.27	20 mm/30 ml
CABAZITAXEL 60 MG/1.5 ML VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	3,792.50	758.50	20 mm/30 ml
TRABECTEDIN 0.25 MG VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	508.80	101.76	20 mm/30 ml
PACLITAXEL-ALBUMIN 100 MG VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	222	11.10	20 mm/30 ml
INTERFERON ALPHA-2B 10 MUI VIAL - SC / INTRAVENOUS	38.21	3.82	20 mm/30 ml
PACLITAXEL 100 MG VIAL - INTRAVENOUS	8	0.16	20 mm/30 ml
GEMCITABINE 1 GR VIAL - INTRAVENOUS	11.50	0.23	20 mm/30 ml
TRABECTEDIN 0.25 MG VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	508.80	10.17	20 mm/30 ml
FLUOROURACIL 5 GR VIAL - INTRAVENOUS	14.23	0.28	20 mm/30 ml
OXALIPLATIN 100 MG VIAL - INTRAVENOUS	7.90	0.39	20 mm/30 ml
IFOSFAMIDE 1 GR VIAL - INTRAVENOUS	16.64	0.83	20 mm/30 ml
RITUXIMAB 500 MG - 50 ML VIAL - INTRAVENOUS	1,153.48	23.06	20 mm/30 ml
DOCETAXEL 80 MG VIAL - INTRAVENOUS	21.50	5.37	20 mm/30 ml
CISPLATIN 50 MG VIAL - INTRAVENOUS	3.40	0.17	20 mm/30 ml
DOXORUBICIN 50 MG VIAL - INTRAVENOUS	5.54	0.55	20 mm/30 ml
AFIBERCEPT 25 MG/ML - 8 ML (200 MG) VIAL	633.84	31.69	20 mm/30 ml
LIPOSOMAL DOXORUBICIN 20 MG VIAL - INTRAVENOUS	314.38	6.28	20 mm/30 ml
PANITUMUMAB 20 MG/ML - 5 ML VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	352.65	35.26	20 mm/30 ml
ETOPOSIDE 100 MG/5ML VIAL - INTRAVENOUS	3.94	0.07	20 mm/30 ml
BENDAMUSTINE 25 MG VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	63.32	3.16	20 mm/30 ml
DACARBAZINE 1000 MG VIAL - INTRAVENOUS	14.48	0.28	20 mm/30 ml
FOTEMUSTINE 208 MG VIAL - INTRAVENOUS	389.93	38.99	20 mm/30 ml
EPIRUBICIN 50 MG VIAL - INTRAVENOUS	10.56	0.52	20 mm/30 ml
DOCETAXEL 20 MG VIAL - INTRAVENOUS	5.38	0.10	20 mm/30 ml
CARBOPLATIN 150 MG VIAL - INTRAVENOUS	6.90	0.13	20 mm/30 ml
METHOTREXATE 1 GR VIAL - PARENTERAL	24.94	1.24	20 mm/30 ml
MITOMYCIN 40 MG VIAL - PARENTERAL/INTRAVESICAL	72.34	1.80	20 mm/30 ml
IFOSFAMIDE 1 GR VIAL - INTRAVENOUS	16.64	0.83	20 mm/30 ml
VINBLASTINE 10 MG VIAL - INTRAVENOUS	6.80	0.13	20 mm/30 ml
ETOPOSIDE 100 MG/5ML VIAL - INTRAVENOUS	3.95	0.79	20 mm/30 ml
DOXORUBICIN 50 MG VIAL - INTRAVENOUS	5.54	0.27	20 mm/30 ml
VINORELBINE 50 MG VIAL - INTRAVENOUS	22.05	2.20	20 mm/30 ml
EPIRUBICIN 10 MG VIAL - INTRAVENOUS	2.50	0.50	20 mm/30 ml
VINORELBINE 10 MG VIAL - INTRAVENOUS	4.92	0.49	20 mm/30 ml

Table 2. Volume (ml) of drug lost during the preparation process

Closed System Model Vial Diameter / Volume	BD Phaseal®	Hospira CH70®	Hospira CH74®	Baxter Chemo Aide®	Care Fusion Smartsite®	Care Fusion VM04®	Fresenius Extra Spike®	Braun Chemo V®
13 mm/10 ml	0.152±0.043	Not relevant*	Not relevant*	0.343±0.070	0.144±0.019	0.172±0.072	No procede*	0.616±0.205
20 mm/20 ml	0.239±0.093	0.430±0.035	0.309±0.038	0.628±0.250	0.493±0.122	0.229±0.146	0.760±0.756	0.780±0.459
20 mm/30 ml	0.186±0.076	0.356±0.166	0.378±0.117	0.778±0.187	0.256±0.044	0.533±0.064	0.715±0.247	0.687±0.509

*The vial size is not adequate for using this system.

Table 3. Breakdown of the costs of CS by components

	BD Phaseal®	Hospira CH70®	Hospira CH74®	Baxter Chemo Aide®	Care Fusion Smartsite®	Care Fusion® without venting	Fresenius Extra Spike®	Braun Chemo V®
Awl	3.5	2.5	2.8	2.31	3.1	2.3	2.12	3
Chemotherapy	2.75	2.8	2.8	2.8	0.95	0.95	2.8	2.46
Syringe	0.34	0.34	0.34	0.34	0.34	0.34	0.34	0.34
Connector for saline	1	2.5	2.5	2.5	1.98	1.98	2.5	2.5
Total cost without connector	6.59	5.64	5.94	5.45	4.39	3.59	5.26	5.8
Total cost with connector	7.59	8.14	8.44	7.95	6.37	5.57	7.76	8.3

Table 4. Annual economic impact derived of the use of each Closed System

	BD Phaseal®	Hospira CH70®	Hospira CH74®	Baxter Chemo Aide®	Care Fusion Smartsite®	Care Fusion® without venting	Fresenius Extra Spike®	Braun Chemo V®
Annual cost (€)	255,668.3	355,971.5	326,828.7	482,301.7	350,762.4	286,780.3	501,420.6	544,808.9
Differences with BD-Phaseal®		100,303.2	71,160.5	226,633.4	95,094.1	31,117.0	245,752.3	289,940.6

The estimated cost that these losses would represent for the hospital was calculated based on the preparations conducted during 2014 for the Oncology and Haematology Units. In total, 71 different commercial presentations were used, classified by vial size and diameter into 3 groups, as appears in table 1.

During this period, 34,598 cytostatic preparations were conducted in total, using 16,788 vials.

In terms of the different CS models used, the detailed cost was the one available at the time of the study. Table 3 shows the breakdown of these costs by components: chemotherapy, awl, and adapter to the infusion system.

The economic impact represented by the use of each CS model during one year in a third level hospital included the cost of the drug loss, the remains that were not used in each marketed vial, and the cost of CS. The outcomes of this analysis appear in table 4: we consider that the most efficient CS model would be BD-Phaseal®, with a cost of 255,668,3 €/year. On the other hand, according to our study, the Braun® model would be considered the least efficient, with an impact of 544,808,9 €/year.

Discussion

Closed Systems have been gradually incorporated in Pharmacy Units, due to the recommendations by our current legislation (RD1591/2009).

Bibliography

- Falck K, Sorsa M, Vainio H. Use of the bacterial fluctuation test to detect mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Mutat Res.* 1981;85(4): 236-7.
- Cajaraville G, Tamés MJ. Guía de manejo de citostáticos. Instituto oncológico de San Sebastián.
- Gómez-Álvarez S, Porta-Oltra B. Evaluación de dos sistemas cerrados en el proceso de elaboración de quimioterapia parenteral. *Farm Hosp.* 2016;40(1): 36-43.
- American Society of Health System Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47:1033-49.
- Real Decreto 1124/2000, de 16 de junio, por el que se modifica el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. *Boletín Oficial del Estado*, nº 145 (17 de junio de 2000).
- Real Decreto 349/2003, de 21 de marzo, por el que se modifica el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo, y por el que se amplía su ámbito de aplicación a los agentes mutágenos. *Boletín Oficial del Estado*, nº 82 (5 de abril de 2003).
- Delgado-latorre A. Sistemas cerrados de transferencia de fármacos. *PAM.* 2014;38(378):1020-4.
- Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado* nº 268 (6 de noviembre de 2009).
- Documento técnico: Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). 2016.
- Scheepers HP, Beaney A, Le Brun P, Neerp Handlos V, Schutjens N, Walser S, et al. Aseptic preparation of parenteral medicinal products in healthcare establishments in Europe. *Eur J Hosp Pharm.* 2016;23:50-3.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

La seguridad laboral se ha convertido en una de las principales preocupaciones de los hospitales, y junto con los pinchazos accidentales, la exposición a los agentes citotóxicos es uno de los temas de mayor relevancia. Desde los años 70 es conocido que las enfermeras que preparan la quimioterapia, presentaban en su organismo niveles elevados de agentes mutagénicos¹. Así que desde esa fecha muchas han sido las guías y consensos^{2,10} que se han elaborado para tratar de minimizar la exposición de los trabajadores a este tipo de agentes³. Uno de los primeros avances en este campo ha sido el uso de cabinas de seguridad biológica en combinación con equipos de protección individual y el empleo de los sistemas cerrados para la transferencia y elaboración de agentes antineoplásicos⁴, tal y como queda reflejado en el Real Decreto, (RD 665/97) posteriormente modificado (RD 1124/2000 y por el RD 349/2003)^{5,6}. Este decreto regula los sistemas cerrados (SC), por tanto incentiva el uso y la aparición en el mercado de sofisticados sistemas, que relevan el uso de agujas convencionales, estos complejos dispositivos presentan costes heterogéneos que obligan a evaluar su coste-eficiencia⁷. Esta evaluación, legalmente responsabilidad del Área de Farmacia (RD 1591/2009)⁸, permite seleccionar los de mayor eficiencia. Para esta evaluación es indispensable considerar que el aumento de seguridad que nos aportan en el manejo de citostáticos estos SC, es a costa de un espacio muerto que presentan, mayor que el de las agujas de carga convencionales, que no permite la extracción total del contenido líquido de los viales⁹. Así en el presente trabajo hemos analizado el impacto económico que tendría la incorporación de cada uno de estos sistemas en un hospital del tercer nivel, y de manera secundaria se ha realizado un análisis de coste-eficiencia de los mismos basado en el aprovechamiento de los viales.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio con el objetivo de medir el coste-eficiencia de algunos de los SC disponibles en el mercado. Se evaluaron los siguientes SC:

BD-Phaseal®; Hospira ICU CLAVE® CH 70 y CH74; Baxter-ChemoAl-DE®; Care Fusion Smart Site® y VM04®; Fresenius Extra Spike®; Braun Chemo V Mini Spike®.

Estos sistemas constan, entre otros, de un punzón que permite perforar el septum de caucho de cada vial, quedando fijados a los mismos mediante anclaje. Igualmente permiten el acceso al contenido mediante conexión luer a la jeringa, sin necesidad del empleo de agujas. Todos ellos poseen filtros de venteo de 0,2 µm en todos los modelos a excepción de BD Phaseal que dispone de una cámara de expansión sellada hermética.

El cálculo del impacto económico supuesto para un año incluyó:

- Coste asociado a pérdida de fármaco, que queda remanente en el sistema. Para ello se extrapolaron los resultados obtenidos en el ensayo con cada tamaño de vial y modelo de SC del ensayo, mostrados en tabla 1, a los viales usados durante un año en nuestro hospital, áreas de Hospitalización de Día de Oncología y Hematología.
- El coste de jeringas para las preparaciones citostáticas (acopladas al SC para la manipulación durante la mezcla).
- Costes de los SC disponibles en el momento de realización del estudio (Tabla 3).

El coste de pérdida de fármaco se realizó mediante la técnica de diferencia de pesada. El procedimiento se realizó de la siguiente forma:

- a. Se pesaron los viales vacíos de 10, 20 y 30 ml.
- b. Se llenaron los viales con una solución inocua y coloreada, con la respectivas cantidades (10, 20 y 30 ml).
- c. Se colocó cada modelo de SC según tamaño, a los respectivos viales.
- d. Se llevó a cabo la extracción de líquido a través de cada uno de los SC.
- e. Se realizó pesada de cada vial una vez extraído el líquido contenido. Aplicamos técnica de diferencia de pesada respecto a la pesada inicial del vial vacío.

Este proceso, se realizó por triplicado por tres operarios diferentes, con el fin de evitar sesgos en el grado de destreza en cuanto al manejo de estos sistemas (operador 1: con elevada experiencia en preparación de citostá-

Tabla 1. Clasificación de las presentaciones comerciales usadas en los hospitales de día de Oncología y Hematología en el año 2014

Fármaco	Coste vial	Coste ml	Diámetro/Volumen vial extrapolado
RITUXIMAB 100 MG VIALES 10 ML INTRAVENOSA	229,85	22,98	13 mm/10 ml
BEVACIZUMAB 25 MG/ML VIAL 4 ML (100 MG) INTRAVENOSA	299,93	74,98	13 mm/10 ml
TEMSIROLIMUS 30 MG VIAL INTRAVENOSA	840	420	13 mm/10 ml
VINFLUNINA 25 MG/ML VIAL 10 ML (250 MG) INTRAVENOSA	786,25	78,62	13 mm/10 ml
RAITITREXED 2 MG/5 ML VIAL INTRAVENOSA	112,71	22,54	13 mm/10 ml
VINFLUNINA 25 MG/ML VIAL 2 ML (50 MG) INTRAVENOSA	157,25	78,62	13 mm/10 ml
VINCISTINA 1 MG VIAL INTRAVENOSA	1,45	0,72	13 mm/10 ml
TRASTUZUMAB 150 MG VIAL PERFUSION INTRAVENOSA	551,78	76,63	20 mm/20 ml
BEVACIZUMAB 25 MG/ML VIAL 16 ML (400 MG) INTRAVENOSA	1.103,44	68,96	20 mm/20 ml
PANITUMUMAB 20 MG/ML VIAL 20 ML PERF INTRAVENOSA	1.406,02	70,30	20 mm/20 ml
PERTUZUMAB 420 MG VIAL PERFUSION INTRAVENOSA* ME	3.110	222,14	20 mm/20 ml
DOXORUBICINA LIPOSOMAL 20 MG VIAL INTRAVENOSA	314,38	31,43	20 mm/20 ml
BENDAMUSTINA 100 MG VIAL PERFUSION INTRAVENOSA	253,28	25,32	20 mm/20 ml
AFLIBERCEPT 25 MG/ML VIAL 8 ML (200 MG)	650,52	81,31	20 mm/20 ml
IRINOTECAN 100 MG VIAL INTRAVENOSA	7,25	1,45	20 mm/20 ml
CARBOPLATINO 450 MG VIAL INTRAVENOSA	19,95	1,99	20 mm/20 ml
AFLIBERCEPT 25 MG/ML VIAL 4 ML (100 MG)	325,26	81,31	20 mm/20 ml
FOTEMUSTINA 208 MG VIAL INTRAVENOSA	389,94	38,99	20 mm/20 ml
VINORELBINA 50 MG VIAL INTRAVENOSA	22,05	2,20	20 mm/20 ml
PANITUMUMAB 20 MG/ML VIAL 20 ML PERF INTRAVENOSA	1.406	70,30	20 mm/20 ml
CICLOFOSFAMIDA 1GR VIAL PARENTERAL	7,16	0,35	20 mm/20 ml

Tabla 1 (cont.). Clasificación de las presentaciones comerciales usadas en los hospitales de día de Oncología y Hematología en el año 2014

Fármaco	Coste vial	Coste ml	Diámetro/Volumen vial extrapolado
RITUXIMAB 100 MG VIALES 10 ML INTRAVENOSA	232	11,60	20 mm/20 ml
OXALIPLATINO 50 MG VIAL INTRAVENOSA	3,90	0,19	20 mm/20 ml
PANITUMUMAB 20 MG/ML VIAL 5 ML PERF INTRAVENOSA	353	70,60	20 mm/20 ml
TOPOTECAN 4 MG VIAL INTRAVENOSA	14	2,80	20 mm/20 ml
BLEOMICINA 15 UI VIAL PARENTERAL	12,62	1,26	20 mm/20 ml
CICLOFOSFAMIDA 200 MG VIAL PARENTERAL	2,17	0,21	20 mm/20 ml
OXALIPLATINO 100 MG VIAL INTRAVENOSA	7,90	0,39	20 mm/20 ml
VINCISTINA 1 MG VIAL INTRAVENOSA	1,45	0,72	20 mm/20 ml
PEMETREXED 500 MG/VIAL INTRAVENOSA	1.110	55,50	20 mm/30 ml
CETUXIMAB 5 MG/ML VIAL 20 ML (100 MG) INTRAVENOSA	177,88	8,89	20 mm/30 ml
RITUXIMAB 500 MG VIAL 50 ML INTRAVENOSA	1.151,07	23,02	20 mm/30 ml
TRABECTEDINA 1 MG VIAL PERFUSION INTRAVENOSA	1.914,24	119,64	20 mm/30 ml
IPILIMUMAB 200 MG/40 ML VIAL PERFUSION INTRAVENOSA	10.709,77	267,74	20 mm/30 ml
TRABECTEDINA 1 MG VIAL PERFUSION INTRAVENOSA	1.914,24	95,71	20 mm/30 ml
DOXORUBICINA LIPOSOMAL 50 MG VIAL INTRAVENOSA	406,79	16,27	20 mm/30 ml
CABAZITAXEL 60 MG/1,5 ML VIAL PERF INTRAVENOSA	3.792,50	758,50	20 mm/30 ml
TRABECTEDINA 0,25 MG VIAL PERFUSION INTRAVENOSA	508,80	101,76	20 mm/30 ml
PACLITAXEL-ALBUMINA 100 MG VIAL PERF INTRAVENOSA	222	11,10	20 mm/30 ml
INTERFERON ALFA-2B 10 MUI VIAL SC/INTRAVENOSA	38,21	3,82	20 mm/30 ml
PACLITAXEL 100 MG VIAL INTRAVENOSA	8	0,16	20 mm/30 ml
GEMCITABINA 1 GR VIAL INTRAVENOSA	11,50	0,23	20 mm/30 ml
TRABECTEDINA 0,25 MG VIAL PERFUSION INTRAVENOSA	508,80	10,17	20 mm/30 ml
FLUOROURACILO 5 GR VIAL INTRAVENOSA	14,23	0,28	20 mm/30 ml
OXALIPLATINO 100 MG VIAL INTRAVENOSA	7,90	0,39	20 mm/30 ml
IFOSFAMIDA 1 GR VIAL INTRAVENOSA	16,64	0,83	20 mm/30 ml
RITUXIMAB 500 MG VIAL 50 ML INTRAVENOSA	1.153,48	23,06	20 mm/30 ml
DOCETAXEL 80 MG VIAL INTRAVENOSA	21,50	5,37	20 mm/30 ml
CISPLATINO 50 MG VIAL INTRAVENOSA	3,40	0,17	20 mm/30 ml
DOXORUBICINA 50 MG VIAL INTRAVENOSA	5,54	0,55	20 mm/30 ml
AFLIBERCEPT 25 MG/ML VIAL 8 ML (200 MG)	633,84	31,69	20 mm/30 ml
DOXORUBICINA LIPOSOMAL 20 MG VIAL INTRAVENOSA	314,38	6,28	20 mm/30 ml
PANITUMUMAB 20 MG/ML VIAL 5 ML PERF INTRAVENOSA	352,65	35,26	20 mm/30 ml
ETOPOSIDO 100 MG/5 ML VIAL INTRAVENOSA	3,94	0,07	20 mm/30 ml
BENDAMUSTINA 25 MG VIAL PERFUSION INTRAVENOSA	63,32	3,16	20 mm/30 ml
DACARBAZINA 1000 MG VIAL INTRAVENOSA	14,48	0,28	20 mm/30 ml
FOTEMUSTINA 208 MG VIAL INTRAVENOSA	389,93	38,99	20 mm/30 ml
EPIRUBICINA 50 MG VIAL INTRAVENOSA	10,56	0,52	20 mm/30 ml
DOCETAXEL 20 MG VIAL INTRAVENOSA	5,38	0,10	20 mm/30 ml
CARBOPLATINO 150 MG VIAL INTRAVENOSA	6,90	0,13	20 mm/30 ml
METOTREXATO 1 GR VIAL PARENTERAL	24,94	1,24	20 mm/30 ml
MITOMICINA 40 MG VIAL PARENTERAL/INTRAVESICAL	72,34	1,80	20 mm/30 ml
IFOSFAMIDA 1 GR VIAL INTRAVENOSA	16,64	0,83	20 mm/30 ml
VINBLASTINA 10 MG VIAL INTRAVENOSA	6,80	0,13	20 mm/30 ml
ETOPOSIDO 100 MG/5ML VIAL INTRAVENOSA	3,95	0,79	20 mm/30 ml
DOXORUBICINA 50 MG VIAL INTRAVENOSA	5,54	0,27	20 mm/30 ml
VINORELBINA 50 MG VIAL INTRAVENOSA	22,05	2,20	20 mm/30 ml
EPIRUBICINA 10 MG VIAL INTRAVENOSA	2,50	0,50	20 mm/30 ml
VINORELBINA 10 MG VIAL INTRAVENOSA	4,92	0,49	20 mm/30 ml

ticos, desempeña en su puesto de trabajo diario, conocimiento amplio de SC; operador 2: experiencia limitada, conoce el mecanismo y funcionamiento y realiza manejo ocasional de este material de preparación; operador 3: sin experiencia, conoce el mecanismo y funcionamiento de SC).

Se tomó como referencia la media de las 3 determinaciones. Este valor, específico para cada tamaño de vial y modelo de SC, se consideró como ml de pérdida de fármaco.

La clasificación de los viales de las presentaciones comercializadas de fármacos empleados en Oncología y Hematología en 3 grupos, según tamaño de diámetro y volumen: 13 mm/10 mL, 20 mm/20 mL y 20 mm/30 mL (Tabla 1), permitió extrapolar la pérdida de fármaco desechado en vial que supondría el empleo de cada modelo de SC, mediante el cálculo de coste por ml de fármaco, usando el precio notificado a fecha del estudio, febrero 2015.

El número de preparaciones totales se obtuvo del sistema informático Oncowin® y el consumo de viales de SAP®.

Resultados

Se realizaron un total de 63 determinaciones por diferencia de pesada, cada tamaño de vial y modelo de SC por triplicado, tomándose como valor el desaprovechamiento medio de las tres medidas, no tuvimos disponible el sistema Hospira ICU CLAVE® CH 70, CH74 ni Fresenius Extra Spike® para el tamaño de vial de 10 mL; resultados expuestos en la tabla 2.

Se observó que el SC que con menor pérdida en los viales de 10 mL fue el sistema comercializado por Care Fusion Smartsite®, con una pérdida media de $0,144 \pm 0,019$ mL, seguido de BD-Phaseal® con $0,152 \pm 0,043$ mL; el de mayor pérdida fue el punzón de Braun produjo una pérdida de $0,661 \pm 0,205$ mL.

Para el tamaño de vial de 20 mL el dispositivo que permitió un mayor aprovechamiento del contenido del vial ($0,229 \pm 0,146$ mL) fué el dispositivo de Care Fusion® modelo VM04, seguido de BD-Phaseal® con pérdida de $0,239 \pm 0,093$ mL; el de mayor pérdida registrada fue Braun® ($0,780 \pm 0,459$ mL).

Para los viales de 30 mL, el sistema que mejores resultados mostró fue el de BD-Phaseal® ($0,186 \pm 0,076$ mL), seguido del sistema de Care Fusion Smartsite con $0,256 \pm 0,044$ mL.

El coste que estas pérdidas supondrían para el hospital, fueron calculadas a partir de las preparaciones realizadas durante el año 2014 para los Servicios de Oncología Médica y Hematología. El total de presentaciones comerciales diferentes usadas fueron 71, clasificadas según tamaño de vial y diámetro para nuestro estudio en 3 grupos, tal y como se expone en la tabla 1.

Durante este periodo de tiempo se elaboraron un total de 34.598 preparaciones citostáticas a partir de 16.788 viales.

En cuanto a los diferentes modelos de SC empleados, el coste detallado, fue el disponible a fecha del estudio. Estos costes aparecen detallados por componentes en la tabla 3: chemo, punzón y adaptador al sistema de infusión.

El impacto económico que supondría el uso de cada modelo de SC durante un año en un hospital de tercer nivel incluyó el coste de la pérdida de fármaco, remanente del vial comercial no aprovechable y el coste de los SC. Tras este análisis, con resultados expuestos en la tabla 4, consideraríamos que el modelo de SC más eficiente sería BD-Phaseal®, con un coste de 255.668,3 €/año. En contraposición, el modelo de Braun®, con un impacto de 544.808,9 €/año se consideraría según nuestro estudio como el menos eficiente.

Discusión

La incorporación de los SC en los servicios de farmacia, se ha ido realizando poco a poco, gracias a las recomendaciones de la legislación vigente (RD1591/2009). Uno de los principales inconvenientes, para su implantación, ha sido el elevado impacto presupuestario de los mismos, junto con la continua innovación que está aconteciendo en estos momentos en este mercado. Con el presente trabajo hemos querido mostrar un sistema de evaluación de la eficiencia de los sistemas cerrados, con un análisis de tipo coste-eficiencia, basándose en el no-aprovechamiento que estos sistemas tienen de los viales.

Según nuestros datos, el sistema que menor impacto presupuestario general, es el que curiosamente tiene un mayor coste de adquisición, el sistema comercializado por BD-Phaseal®, debido fundamentalmente a que permite un mayor aprovechamiento de los viales de los fármacos, casi un 15% de media más que el resto de los SC.

Es cierto que esta no es la única característica que hay que valorar a la hora de incorporar una nueva tecnología sanitaria. De hecho esta es una de las limitaciones de nuestro estudio que simplemente está basado en aspectos

Tabla 2. Volumen (mL) de fármaco perdido en el proceso de preparación

Modelo SC Diámetro/Vol vial	BD Phaseal®	Hospira CH70®	Hospira CH74®	Baxter Chemo Aide®	Care Fusion Smartsite®	Care Fusion VM04®	Fresenius Extra Spike®	Braun Chemo V®
13 mm/ 10 mL	$0,152 \pm 0,043$	No procede*	No procede*	$0,343 \pm 0,070$	$0,144 \pm 0,019$	$0,172 \pm 0,072$	No procede*	$0,616 \pm 0,205$
20 mm/ 20 mL	$0,239 \pm 0,093$	$0,430 \pm 0,035$	$0,309 \pm 0,038$	$0,628 \pm 0,250$	$0,493 \pm 0,122$	$0,229 \pm 0,146$	$0,760 \pm 0,756$	$0,780 \pm 0,459$
20 mm/ 30 mL	$0,186 \pm 0,076$	$0,356 \pm 0,166$	$0,378 \pm 0,117$	$0,778 \pm 0,187$	$0,256 \pm 0,044$	$0,533 \pm 0,064$	$0,715 \pm 0,247$	$0,687 \pm 0,509$

*El tamaño de vial no es el adecuado para el uso de este sistema.

Tabla 3. Costes SC separado por componentes

	BD Phaseal®	Hospira CH70®	Hospira CH74®	Baxter Chemo Aide®	Care Fusion Smartsite®	Care Fusion® sin venteo	Fresenius Extra Spike®	Braun Chemo V®
Punzón	3,5	2,5	2,8	2,31	3,1	2,3	2,12	3
Chemo	2,75	2,8	2,8	2,8	0,95	0,95	2,8	2,46
Jeringa	0,34	0,34	0,34	0,34	0,34	0,34	0,34	0,34
Conector para suero	1	2,5	2,5	2,5	1,98	1,98	2,5	2,5
Coste total sin conector	6,59	5,64	5,94	5,45	4,39	3,59	5,26	5,8
Coste total con conector	7,59	8,14	8,44	7,95	6,37	5,57	7,76	8,3

Tabla 4. Impacto económico anual derivado del uso de cada uno de los SC

	BD Phaseal®	Hospira CH70®	Hospira CH74®	Baxter Chemo Aide®	Care Fusion Smartsite®	Care Fusion® without venting	Fresenius Extra Spike®	Braun Chemo V®
Coste anual (€)	255.668,30	355.971,50	326.828,70	482.301,70	350.762,40	286.780,30	501.420,60	544.808,90
Diferencias respecto a BD-Phaseal®		100.303,20	71.160,50	226.633,40	95.094,10	31.117,00	245.752,30	289.940,60

de costes, derivados de la adquisición de los sistemas y del aprovechamiento de los viales. Incluso hay estudios que han sido publicados³, considerando el tiempo de preparación de los tratamientos en función del SC empleado. Además, en la actualidad existen normativas que clasifican en diversos grados de seguridad estos SC, entre los que los sistemas de BD-Phaseal®, cumplen los requisitos más exigentes. Sin embargo, nosotros hemos asumido que todos

presentan los mismos datos de estanqueidad y seguridad* y que además, el manejo de estos sistemas, por parte del personal de enfermería, es equivalente. El estudio presentado es únicamente una herramienta para el cálculo de costes directos derivados del uso de los diferentes SC. Los diversos hospitales podrán incorporar estos análisis, si los consideran necesarios en sus evaluaciones de estos sistemas.

Bibliografía

1. Falck K, Sorsa M, Vainio H. Use of the bacterial fluctuation test to detect mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Mutat Res.* 1981;85(4): 236-7.
2. Cajaraville G, Tamés MJ. Guía de manejo de citostáticos. Instituto oncológico de San Sebastián.
3. Gómez-Álvarez S, Porta-Oltra B. Evaluación de dos sistemas cerrados en el proceso de elaboración de quimioterapia parenteral. *Farm Hosp.* 2016;40(1): 36-43.
4. American Society of Health System Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47:1033-49.
5. Real Decreto 1124/2000, de 16 de junio, por el que se modifica el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. *Boletín Oficial del Estado*, n° 145 (17 de junio de 2000).
6. Real Decreto 349/2003, de 21 de marzo, por el que se modifica el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo, y por el que se amplía su ámbito de aplicación a los agentes mutágenos. *Boletín Oficial del Estado*, n° 82 (5 de abril de 2003).
7. Delgado-Latorre A. Sistemas cerrados de transferencia de fármacos. *PAM.* 2014;38(378):1020-4.
8. Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado* n° 268 (6 de noviembre de 2009).
9. Documento técnico: Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). 2016.
10. Scheepers HP, Beaney A, Le Brun P, Neerp Handlos V, Schutjens NJ, Walser S, et al. Aseptic preparation of parenteral medicinal products in healthcare establishments in Europe. *Eur J Hosp Pharm.* 2016;23:50-3.