



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

FACULDADE DE CIENCIAS DA SAÚDE

MESTRADO EN ASISTENCIA E INVESTIGACIÓN SANITARIA

ESPECIALIDADE: INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Curso académico 2022-2023

TRABALLO DE FIN DE MESTRADO

**ENSAYOS CLÍNICOS
ONCOHEMATOLÓGICOS FASE I:
INTERACCIONES Y CRITERIOS DE
EXCLUSIÓN RELACIONADOS CON LA
MEDICACIÓN**

Rosa Rodríguez Mauriz

21 de xullo de 2023

Relación de directores del Trabajo de Fin de Máster

Tutor: José Luís Rodríguez Villamil Fernández.

Universidad de A Coruña.

CONTENIDO

1. SIGLAS	4
2. RESUMEN	5
3. INTRODUCCIÓN	8
4. OBJETIVOS	9
5. METODOLOGÍA.....	9
5.1 Tipo de estudio.....	9
5.2 Ámbito y periodo de estudio.....	10
5.3 Estrategia de búsqueda bibliográfica	10
5.4 Criterios de inclusión	11
5.5 Criterios de exclusión	11
5.6 Selección de la muestra	11
5.7 Proceso de recogida de información	12
5.8 Justificación del tamaño muestral	12
5.9 Mediciones	12
5.10 Análisis estadístico.....	13
6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	14
7. CRONOGRAMA.....	14
8. RESULTADOS	15
9. DISCUSIÓN	21
10. CONCLUSIONES.....	24
11. BIBLIOGRAFÍA REFERENCIADA	25

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I: Cronograma del estudio.....	15
Tabla II:Características demográficas de pacientes candidatos.	16
Tabla III: Distribución de problemas relacionados con medicación en pacientes candidatos a EC endovenoso y oral	17
Tabla IV: Fármacos implicados en las intervenciones farmacéuticas	18

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Tipo de problemas relacionados con la medicación	19
Figura 2:Tipo de interacciones metabólicas.....	20

1. SIGLAS

ATC Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química

EC Ensayos Clínicos

CE Criterios de Exclusión

CEIm Comité de Ética de Investigación con Medicamentos

IC Intervalo de Confianza

IV Vía Intravenosa

MC Medicación Concomitante

HC3 Historia Clínica Compartida de Cataluña

LBDCG Linfoma B Difuso de Células Grandes

LLC Leucemia Linfocítica Crónica

LMA Leucemia Mieloide Aguda

LMC Leucemia Mieloide Crónica

MM Mieloma Múltiple

MW Macroglobulinemia de Waldenström

NSCLC Cáncer de pulmón no microcítico (*Non small cell lung cancer*)

PIO Paciente Intervención Resultado(*outcomes*)

RI Rango Intercuartílico

SCLC Cáncer de pulmón microcítico (*Small cell lung cancer*)

SMD Síndrome Mielodisplásico

SF Fallos de screening (*Sceening Faiule*)

EC oncohematológicos fase I: interacciones y CE relacionados con medicación

2. RESUMEN

Objetivo:

Conocer las intervenciones farmacéuticas realizadas en pacientes candidatos a Ensayos Clínicos (EC) Fase I oncohematológicos, relativas a criterios de exclusión (CE) relacionados con medicación o interacciones relevantes. Objetivos secundarios: describir las intervenciones farmacéuticas, caracterizarlas y conocer el grado de aceptación de las mismas.

Metodología:

Estudio descriptivo, observacional, longitudinal realizado en un hospital oncohematológico. Se incluyeron pacientes en periodo de screening de EC fase I oncohematológicos entre marzo 2019-diciembre 2022. El farmacéutico revisó la medicación crónica y emitió una recomendación.

Variables recogidas: demográficas, tipo de patología, tiempo entre la revisión y el inicio del EC, tipo de EC (oral/parenteral), medicación concomitante (MC), CE relacionados con medicación (sí/no), interacciones relevantes (sí/no), tipo de interacción, fármacos implicados, recomendaciones realizadas y grado de aceptación.

Resultados

Se analizó la medicación crónica de 512 pacientes, 222 (43,4%) mujeres, candidatos a participar en 84 EC fase I: en 230 (44,9%) pacientes el tratamiento de EC incluía medicación oral. Edad mediana de 65,4 ((rango intercuartílico (RI) 55,8-72,3) años.

Se realizaron 280 intervenciones farmacéuticas en 140 (27,3%) pacientes en la revisión de MC: 240 (85,7%) debido a interacciones en 124 (24,2%) pacientes y 40 (14,3%) por CE en 34 (6,6%) pacientes. En 18 (3,5%) pacientes se detectaron interacciones y CE.

Conclusiones

La revisión por parte del farmacéutico de EC de la MC durante el período de screening en EC fase I, permite la detección de medicación prohibida o interacciones relevantes, pudiendo evitar fallos de screening, e incrementar la eficacia y seguridad de los tratamientos.

EC oncohematológicos fase I: interacciones y CE relacionados con medicación

RESUMO

Obxectivo

Coñecer as intervencións farmacéuticas realizadas en pacientes candidatos a Ensaio Clínico (EC) oncohematolóxico Fase I, relacionadas con criterios de exclusión (CE) relacionados con medicación ou interaccións relevantes. Obxectivos secundarios: describir as intervencións farmacéuticas, caracterizalas e coñecer o grao de aceptación das mesmas.

Metodoloxía

Estudo descritivo, observacional, lonxitudinal realizado nun hospital de oncohematoloxía. Foron incluídos pacientes no período de cribado para EC fase I oncohematolóxicos entre marzo de 2019 e decembro de 2022. O farmacéutico revisou a medicación crónica e emitiu unha recomendación. Variables recollidas: datos demográficos, tipo de patoloxía, tempo entre a revisión e o inicio da EC, tipo de EC (oral/parenteral), medicación concomitante (MC), CE relacionado coa medicación (si/non), interaccións relevantes (si/non), tipo de interacción, fármacos implicados, recomendacións realizadas e grao de aceptación.

Resultados

Analizouse a medicación crónica de 512 pacientes, 222 (43,4%) mulleres, candidatos a participar en 84 CE fase I: en 230 (44,9%) pacientes o tratamento de EC incluíu medicación oral. Idade mediana de 65,4 ((rango intercuartílico (IR) 55,8-72,3) anos.

Realizáronse 280 intervencións farmacéuticas en 140 (27,3%) pacientes na revisión CM: 240 (85,7%) por interaccións en 124 (24,2%) pacientes e 40 (14,3%) por CE en 34 (6,6%) pacientes. Detectáronse interaccións e CE en 18 (3,5%) pacientes.

Conclusións

A revisión por parte do farmacéutico de EC da MC durante o período de cribado de EC fase I, permite detectar medicamentos prohibidos ou interaccións relevantes, podendo evitar fallos de cribado, e aumentar a eficacia e seguridade dos tratamentos.

EC oncohematolóxicos fase I: interaccións e CE relacionados con medicación

ABSTRACT

Objective

To determine the pharmaceutical interventions in patients on eligible for Phase I Cancer Clinical Trials (CT), focusing specifically on exclusion criteria (EC) related to medication or relevant interactions. Secondary objectives: To describe the pharmaceutical interventions, characterizing them, and assessing their level of acceptance.

Methods

Descriptive, observational, longitudinal study conducted in an oncology-hematology hospital. Patients undergoing screening for Phase I oncological-hematological CTs between March 2019 and December 2022 were included. The pharmacist reviewed chronic medication and provided a recommendation. Collected variables: demographic data, type of pathology, time between the review and the start of the CT, type of CT (oral/parenteral), concomitant medication (CM), medication-related exclusion criteria (yes/no), relevant interactions (yes/no), type of interaction, drugs involved, recommendations made, and level of acceptance.

Results

The chronic medication of 512 patients was analyzed, 222 (43.4%) were women, eligible to participate in 84 Phase I CTs: in 230 (44.9%) patients, the CT treatment included oral medication. The median age was 65.4 (interquartile range (IQR) 55.8-72.3) years.

A total of 280 pharmaceutical interventions were performed in 140 (27.3%) patients during the CM review: 240 (85.7%) were due to interactions in 124 (24.2%) patients, and 40 (14.3%) were due to exclusion criteria in 34 (6.6%) patients. Interactions and exclusion criteria were detected in 18 (3.5%) patients.

Conclusion

The pharmacist's review of CM during the screening period in Phase I CTs enables the detection of prohibited medication or relevant interactions, potentially avoiding screening failures and increasing the efficacy and safety of treatments.

EC oncohematológicos fase I: interacciones y CE relacionados con medicación

3. INTRODUCCIÓN

La mayoría de los pacientes oncohematológicos requieren el uso de medicación concomitante (MC). La combinación de dichas medicaciones con agentes citostáticos puede conllevar un alto riesgo de interacciones farmacológicas, lo que podría dar lugar a efectos adversos y comprometer la seguridad de los pacientes(1). Hay varios estudios sobre posibles interacciones farmacológicas en pacientes con cáncer, aunque la mayoría se trata de pacientes hospitalizados o con quimioterapia endovenosa tradicional(2,3). En los últimos años, debido al incremento de terapias antineoplásicas orales, con mayor potencial de interacción que la quimioterapia endovenosa tradicional, la evaluación de las posibles interacciones farmacológicas en la práctica clínica ha tomado especial relevancia. En un estudio publicado por Escudero-Vilaplana V et al.(4) se observó que 51% de los pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales presentaban al menos una posible interacción farmacológica con la MC.

En el ámbito de los ensayos clínicos (EC) oncohematológicos, la detección de interacciones farmacológicas es especialmente importante porque, además de las consecuencias que pueden conllevar en cuanto a eficacia y seguridad, puede comprometer la precisión y validez de los datos obtenidos(5) y suponer un criterio de exclusión (CE) del EC(6).

En la mayoría de los protocolos de los EC se incluyen listas de medicación prohibida o restringida que puedan interaccionar con la molécula de estudio, así como CE relacionados con la medicación(7). En una revisión sistemática de EC aleatorizados se identificó que más de la mitad de los mismos presentaban algún CE relacionado con la medicación(8). Existen varios estudios que examinaron la prevalencia de posibles interacciones farmacológicas en pacientes incluidos en EC oncohematológicos(5,6,9). En un estudio publicado por Marcath LA et al. se observó que aproximadamente un cuarto de los pacientes incluidos dentro de EC presentaba al menos una medicación contraindicada o que suponía una interacción mayor(5). Este mismo grupo publicó en 2021 otro estudio en el

EC oncohematológicos fase I: interacciones y CE relacionados con medicación

que un 12% de pacientes presentaban CE relacionados con la medicación previo inicio del EC(9).

Al centrarse en los EC fase I, que tienen por objetivo evaluar la seguridad del medicamento de investigación (determinando la dosis máxima tolerada, la pauta de administración o las toxicidades), hay pocos estudios publicados sobre interacciones farmacológicas y el impacto que estas pueden ocasionar(6). En un estudio realizado en pacientes incluidos en EC fase I mostró que un 3% de pacientes no pudieron iniciar el EC debido a problemas con la MC y frecuentemente los pacientes requirieron cambios de medicación para poder iniciarlo(10).

La revisión de la MC por parte del farmacéutico previo inicio del EC puede ayudar a evitar posibles CE y detectar interacciones que comprometan la seguridad del paciente(7,9).

Ante la falta de estudios que evalúen el impacto de la medicación crónica en los pacientes candidatos a EC fase I, y el papel del farmacéutico en dicha evaluación, se plantea el siguiente estudio.

4. OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio es conocer el impacto de las intervenciones farmacéuticas realizadas en pacientes candidatos a participar en EC oncohematológicos de Fase I, en términos de estimación del porcentaje de pacientes con CE relacionados con la medicación, o interacciones relevantes.

El objetivo secundario será caracterizar los tipos de interacciones/CE detectados, describir las intervenciones farmacéuticas realizadas y analizar el grado de aceptación de las mismas.

5. METODOLOGÍA

5.1 Tipo de estudio

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, longitudinal.

5.2 **Ámbito y periodo de estudio**

Servicio de Farmacia de un Hospital monográfico de oncohematología en la comunidad autónoma de Cataluña.

Se incluyeron pacientes entre enero de 2019 y diciembre de 2022.

5.3 **Estrategia de búsqueda bibliográfica**

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos, realizada en noviembre de 2022. Estructura PIO: Pacientes: adultos, candidatos a participar en EC oncohematológicos; intervención: revisión de la medicación concomitante; resultados: interacciones relevantes.

Se incluyeron revisiones sistemáticas y estudios originales escritos en español e inglés y publicados desde 2010 hasta 2022. Se realizó una búsqueda en dos fases (atendiendo al nivel de evidencia): revisiones sistemáticas y en segundo lugar búsqueda de estudios de investigación.

A) Búsqueda de revisiones sistemáticas:

Medline: ((clinical trials as topic [MeSH Terms]) OR ("clinical trials"[Title]) AND ("neoplasms"[MeSH Terms]) AND ("drug interactions"[MeSH Terms])); Limit: English OR Spanish. Systematic review and Meta-Analysis. 2010-Actualidad. 3 RESULTADOS.

Cinhal: ((MH "Clinical Trials") AND (TI "Clinical Trials")) AND (MH "neoplasms") AND MH "drug interactions"; Limit: English OR Spanish. Systematic review. 2010-Actualidad. 0 RESULTADOS.

B) Búsqueda de estudios originales:

Medline: ((clinical trials as topic[MeSH Terms]) OR ("clinical trials"[Title]) AND ("neoplasms"[MeSH Terms]) AND ("drug interactions"[MeSH Terms])); Limit: English OR Spanish. Clinical trials. 2010-actualidad. 1 resultado.

Cinhal: ((MH "Clinical Trials") AND (TI "Clinical Trials")) AND (MH "neoplasms") AND MH "drug interactions"; Limit: English OR Spanish. Limit: English OR Spanish. Clinical trial, journal article. 2010-actualidad. 2 resultados.

Scopus: (Oncol*[ti] OR cancer*[ti] OR neoplas*[ti] OR tumor[ti]) AND clinical trial*[ti] AND "drug interact*". Limit: English OR Spanish. 2010-Actualidad. Document type: article. 80 resultados.

EC oncohematológicos fase I: interacciones y CE relacionados con medicación

Eliminación de duplicados: Una vez obtenidos los resultados, se exportaron al gestor de referencias Mendeley (v 1.19.4) y se generó la bibliografía en un documento Word. Se realizó la selección de documentos en función de 3 fases: título, resumen y texto completo.

5.4 Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes adultos, candidatos a participar en EC oncohematológicos de Fase I con terapias orales y parenterales (independientemente de si el fármaco de estudio es medicación aportada por promotor o de centro). Se considerarán pacientes candidatos aquellos que hayan firmado el consentimiento informado para participar en el EC.

5.5 Criterios de exclusión

-Pacientes < 18 años.

-Pacientes candidatos a participar en EC oncohematológicos Fase II, III.

No se excluyeron del estudio pacientes que finalmente no iniciaron el tratamiento (*screening failure (SF)*).

5.6 Selección de la muestra

De acuerdo con el circuito de trabajo establecido en el centro, los coordinadores de los EC comunican a la Unidad de EC del Servicio de Farmacia los posibles pacientes candidatos a iniciar tratamiento dentro de EC fase I, y 7-14 días antes de la fecha prevista de inicio de tratamiento, el equipo de farmacia realiza la revisión de la MC y emite un informe de evaluación que se comparte con el resto del equipo mediante correo electrónico y registro en la historia clínica del paciente.

La selección de la muestra se realizó mediante un muestreo no probabilístico consecutivo (se incluyen pacientes que firman la inclusión dentro de EC fase I). Para ello se utilizó el aplicativo de gestión de EC GesFarmAC®, en el cual se registran, por práctica clínica habitual, todos los pacientes candidatos a iniciar tratamiento en contexto de EC, así como información relativa a su MC. De esta base de datos se incluyeron aquellos pacientes candidatos a ser tratados en EC fase I, ordenados cronológicamente en función de la fecha de inclusión en el estudio.

EC oncohematológicos fase I: interacciones y CE relacionados con medicación

5.7 Proceso de recogida de información

Los datos fueron obtenidos a través de la historia clínica electrónica (SAP®) e Historia Clínica Compartida (HC3). Para la detección de las interacciones se utilizó la información de los protocolos específicos de cada EC, bases de datos (Uptodate®, Crediblemeds®) y fichas técnicas.

El grado de aceptación de la recomendación se evaluó en la visita de atención farmacéutica a través de la entrevista clínica. El registro se realizó en el aplicativo de gestión de EC: GesFarma®.

5.8 Justificación del tamaño muestral

La justificación del tamaño muestral se estimó a través de la calculadora Excel para el cálculo del tamaño muestral.

Se trata de un estudio descriptivo que tiene como objetivo estimar un parámetro. Se trabajó con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Para una seguridad del 95%, $Z_a = 1.96$. Precisión exigida (d): 5%.

Tras realizar una búsqueda bibliográfica(5,9,10), para la proporción de pacientes con CE, se fijó una proporción estimada de un 15%. Se estimó un tamaño muestral de 196, que ajustado por un posible 15% de pérdidas, correspondió a una muestra estimada de 230 pacientes.

En el caso de la proporción de pacientes con medicación prohibida o interacciones relevantes se asumió una proporción del 50% ya que no hay un consenso en la bibliografía sobre esta proporción. En este caso ($Z_a = 1.96$; $d=5\%$) se estimó una $n=384$, que ajustada por pérdidas correspondió a una n de 452 pacientes.

Así, se tomó como referencia 452 pacientes y en este grupo se determinó la proporción de pacientes con CE y con medicación prohibida.

5.9 Mediciones

Se recogieron las siguientes variables: demográficas (fecha de nacimiento y sexo), tipo de patología, tipo de medicación del EC (oral/parenteral), número de principios activos, fallo de screening (sí/no), tiempo entre la revisión de la medicación y el inicio del EC, CE relacionados con medicación (sí/no), tipo de CE, interacciones relevantes (sí/no), tipo de interacción, fármacos implicados (en función de la indicación terapéutica y

EC oncohematológicos fase I: interacciones y CE relacionados con medicación

el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química: ATC), recomendaciones/intervenciones realizadas y grado de aceptación de las mismas.

Los problemas relacionados con la medicación (CE e interacciones) detectados se clasificaron en los siguientes tipos: riesgo de alargamiento del QT; interacciones farmacocinéticas a nivel de absorción; interacciones farmacocinéticas a nivel de metabolismo o excreción (isoformas del Citocromo P450 -CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2, etc.- o de los transportadores -UGT, OATP, BCRP, glicoproteína p, etc.- implicados); interacciones farmacodinámicas; otras. En caso de presentarse más de un tipo de interacción entre una MC y la medicación de EC, se clasificó teniendo en cuenta el mecanismo de interacción más restrictivo según el protocolo del EC.

Las posibles recomendaciones emitidas por parte del farmacéutico de EC en el caso de detección de problemas relacionados con la medicación fueron: cambio de medicación por alternativas; cambio de dosis; retraso del inicio del EC para cumplir el periodo de lavado; suspensión del fármaco concomitante; monitorización y solicitud de autorización al promotor

El grado de aceptación de las recomendaciones se recogió durante el proceso de validación farmacéutica de la prescripción de inicio de tratamiento de EC, mediante revisión en la historia clínica de los posibles cambios realizados desde la emisión del informe de evaluación, así como mediante la entrevista clínica con el paciente, en la visita de atención farmacéutica en el caso de tratamiento de administración oral. El grado de aceptación se categorizó en: aceptación, aceptación parcial o no aceptación de la recomendación. La recomendación emitida se consideró parcialmente aceptada cuando el cambio realizado en la MC fue distinto al inicialmente recomendado por el farmacéutico de EC, pero también permitía evitar el problema relacionado con la MC detectado.

5.10 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos recogidos. Las variables categóricas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas, con una

EC oncohematológicos fase I: interacciones y CE relacionados con medicación

estimación del 95% del IC. Las variables cuantitativas mediante medias \pm desviaciones estándar o medias y rangos intercuartílicos (RI).

Las comparaciones entre dos grupos de variables cualitativas se realizaron usando el test de Chi cuadrado; y entre variables cuantitativas mediante un test t de Student. Para estudiar el efecto de distintas variables en la probabilidad de presentar un problema relacionado con la medicación se ha utilizado la regresión logística. El análisis estadístico se realizó usando el software R® (v.4.2.1).

6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

-En todo momento se garantizaron los derechos de los pacientes (declaración de Helsinki actualizada, 2013).

-Confidencialidad de datos: Se garantizó la protección de los datos personales según la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. Se siguieron las condiciones establecidas por la Disposición Adicional decimoséptima de dicha Ley. Para ello, se asignó un código a cada paciente incluido en el estudio, y el análisis de los datos se realizó utilizando este código, sin otro dato identificador de paciente. La relación paciente-código la estableció una farmacéutica especialista del Servicio de Farmacia (pseudoanonimizadora). Esta persona dispuso de una hoja de Excel (al que solo ella tuvo acceso) donde se relacionó el número de historia clínica de cada paciente incluido con un código. No ha sido preciso re-identificar a los pacientes.

- Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario de Bellvitge: El protocolo del estudio (v2. del 13/03/2023) ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario de Bellvitge el 17 de abril de este mismo año. Referencia PR018/23.

7. CRONOGRAMA

	Mes
--	------------

EC oncohematológicos fase I: interacciones y CE relacionados con medicación

Solicitud de aprobación CEIm de referencia	Enero 2023
Reunión de coordinación	Enero 2023
Extracción de datos	Febrero-marzo 2023
Análisis de datos	Abril 2023
Difusión de resultados	Mayo-junio 2023

Tabla 1: Cronograma del estudio

8. RESULTADOS

Entre marzo de 2019 y diciembre de 2022 se analizó la medicación crónica de 512 pacientes, 222 (43,4% IC 39,1%-47,7%) mujeres; candidatos a participar en 84 EC fase I: en 230 (44,9% IC 40,6%-49,2%) participantes el tratamiento de EC incluía medicación oral.

Los pacientes tenían una edad mediana de 65,4 años ((RI 55,8-72,3): 374 (73,0% IC 69,0%-76,7%) presentaban patología oncológica y 138 (27,0% IC 23,3%-31,0) patología hematológica. Las características demográficas de los pacientes están representadas en la tabla 1.

CARACTERÍSTICAS		%
Sexo (n)	222 mujeres	43,4% IC 39,1%-47,7%
	290 hombres	56,6% IC 52,3%-60,9%
Edad mediana (RI)	65,4 años RI 55,8-72,3	
Patología (n)	89 Linfoma no Hodgkin	17,4% IC 14,1%-20,7%
	- 42 LBDCG	
	- 7 Manto	
	- 28 Folicular	
	- 3 marginal	
- 9 T periférico		
64 Cabeza y cuello	12,5% IC 9,6%-15,4%	
63 Pulmón	12,3% IC 9,5%-15,2%	
- 7 SCLC		
- 56 NSCLC		
46 Mama	9,0% IC 6,5%11,5%	

EC oncohematológicos fase I: interacciones y CE relacionados con medicación

	32 Urotelial	6,3% IC 4,2%-8,3%
	32 Ginecológico	6,3% IC 4,2%-8,3%
	32 Glioblastoma	6,3% IC 4,2%-8,3%
	27 Colorectal	5,3% IC 3,3%-7,2%
	20 Melanoma	3,9% IC 2,2%-5,6%
	16 MM	3,1% IC 1,6%-4,6%
	14 Digestivo alto	2,7% IC 1,3%-4,1%
	12 Linfoma Hodgkin	2,3% IC 1,0%-3,7%
	11 LMA	2,1% IC 0,9%-3,4%
	10 Prostata	2,0% IC 0,8%-3,2%
	10 Pancreas	2,0% IC 0,8%-3,2%
	34 Otros	6,6% IC 4,4%-8,8%
	6 Piel No Melanoma	
	6 Hepato-biliar	
	4 Mesotelioma	
	3 Renal	
	3 Sarcoma	
	3 SMD	
	2 LLC	
	2 MW	
	2 Mielofibrosis	
	1 neuroblastoma	
	1 carcinoma tímico	
	1 LMC	
Nº principios activos	5 RI 3-8	
Mediana (RI)		

Tabla II: Características demográficas de los pacientes candidatos a EC Fase I
 LBDCG Linfoma B Difuso de Células Grandes; LLC Leucemia linfocítica crónica;
 LMA Leucemia Mieloide Aguda; LMC Leucemia Mieloide Crónica; MM Mieloma
 Múltiple; MW Macroglobulinemia de Waldenström; NSCLC Cáncer de pulmón no
 microcítico (*Non small cell lung cancer*); RI Rango Intercuartílico; SCLC Cáncer de
 pulmón microcítico (*Small cell lung cancer*); SMD Síndrome Mielodisplásico.

La mediana de principios activos fue 5,0 (RI 3-8) por paciente y la mediana del tiempo entre la revisión de la medicación y el inicio del EC fueron 8 (RI 5-13) días. Del total de pacientes, fueron SF y finalmente no iniciaron tratamiento de EC 89 (17,4% IC 14,3%-20,9%).

Se realizaron 280 problemas relacionados con la medicación en 140 (27,3% IC 23,7%-31,4) pacientes en la revisión de MC: 240 (85,7% IC 81,1%-89,3%) debido a interacciones en 124 (24,2% 20,7%-28,1%)

EC oncohematológicos fase I: interacciones y CE relacionados con medicación

pacientes y 40 (14,3% IC 10,7%-18,9%) por CE en 34 (6,6% IC 4,8%-9,1%) pacientes. En 18 (3,5% IC 1,9%-5,1) pacientes se detectaron interacciones y CE.

La distribución de los problemas relacionados con la medicación entre pacientes candidatos a EC orales y endovenosos están descritos en la tabla 2. Así, presentaron CE 7 (2,5% IC 1,2%-5,0%) de los candidatos a EC endovenoso y 27 (11,7% IC 8,2-16,5%) de los candidatos a EC con medicación oral, observándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p < 0,001$). Con respecto a las interacciones, 37 (13,1% IC 9,7%-17,6%) candidatos a EC con medicación endovenosa y 87 (37,8% IC 31,8%-44,2%) con medicación oral ($p < 0,001$).

	IV (n= 282)	ORAL (n=230)	TOTAL (n=512)	p valor
CE	7 (2,5% IC 1,2%-5,0%)	27 (11,7% IC 8,2-16,5%)	34 (6,6% IC 4,8%-9,1%)	<0,001
INTERAC- CIONES	37 (13,1% 9,7%-17,6%)	87 (37,8% IC 31,8%-44,2%)	124 (24,2% IC 20,7%-28,1%)	<0,001

*Tabla III: Distribución de problemas relacionados con la medicación en pacientes candidatos (n) a EC con tratamiento endovenoso y oral *IV=Vía intravenosos*

Además, se observó que los pacientes con intervenciones farmacéuticas tomaban más MC (media $7,2 \pm 3,9$ fármacos/paciente) que los pacientes que no requirieron intervención (media $5,5 \pm 3,5$ fármacos/paciente) ($p < 0,001$). A mayor número de MCs, la probabilidad de presentar un problema relacionado con la medicación aumentó significativamente (Odds Ratio 1,13; $p < 0,001$).

Los fármacos implicados en las intervenciones farmacéuticas están recogidos en la tabla 3.

	CE	Interacciones	Total
Antiácidos y antiulcerosos (A02A, A02B)	5	63	68 (24,3%)
Antidepresivos (N06A)	4	24	28 (10,0%)
Opioides (N02A, N07B)	4	22	26 (9,3%)
Hipolipemiantes (C10A)	1	19	20 (7,1%)
AINEs y analgésicos (M01A, N02B)	1	17	18 (6,4%)
Antieméticos (A03F, A04A)	9	8	17 (6,1%)
Antihipertensivos (C02A, C08C, C09D)	-	14	14 (5,0%)
Antipsicóticos (N05A)	1	10	11 (3,9%)
Ansiolíticos (N05B)	1	8	9 (3,2%)
Diuréticos (C03A, C03C)	1	7	8 (2,9%)
Urológicos (G04B, G04C)	-	7	7 (2,5%)
Corticoides (H02A)	2	4	6 (2,1%)
Antidiabéticos (A10B)	-	6	6 (2,1%)
Extractos de planta	5	1	6 (2,1%)
Antiinfecciosos (J01D, J01E, J01F, J01M, J02A)	3	3	6 (2,1%)
Cardíacos (C01A, C01B, C01E, C07A)		6	6 (2,1%)
Antitrombóticos (B01A)	1	3	4 (1,4%)
Antiepilépticos (N03A)	-	4	4 (1,4%)
Antihistamínicos (N05B, R06A)	--	4	4 (1,4%)
Antigotosos (M04A)	2	1	3 (1,1%)
Hipnóticos y sedantes (N05C)	-	2	2 (0,7%)
Oftalmológicos (S01A, S01E)	-	2	2 (0,7%)
Antitusivos (R05D)	-	1	1 (0,4%)
Antidiarreicos (A07D)	-	1	1 (0,4%)
Antialérgicos i antiasmáticos (R03D)	-	1	1 (0,4%)
Antiestrógenos (L02B)	-	1	1 (0,4%)
Antiparkinsonianos (N04B)	-	1	1 (0,4%)
Total	40	240	280

Tabla IV: Fármacos implicados en las intervenciones farmacéuticas

EC oncohematológicos fase I: interacciones y CE relacionados con medicación

Criterios de Exclusión

Los tipos de problemas relacionados con la medicación que suponían un CE del EC fueron: 19 (47,5% IC 32,0%-63%) por riesgo de alargamiento del intervalo QT; 12 (30,0% IC 15,8%-44,2%) interacciones farmacocinéticas por metabolismo; 7 (17,5% IC 5,7%-29,3%) interacciones farmacodinámicas; 1 (2,5% IC 0,0%-7,3%) interacción farmacocinética por absorción; y 1 (2,5% IC 0,0%-7,3%) por estar en tratamiento activo con antibiótico (figura 1).

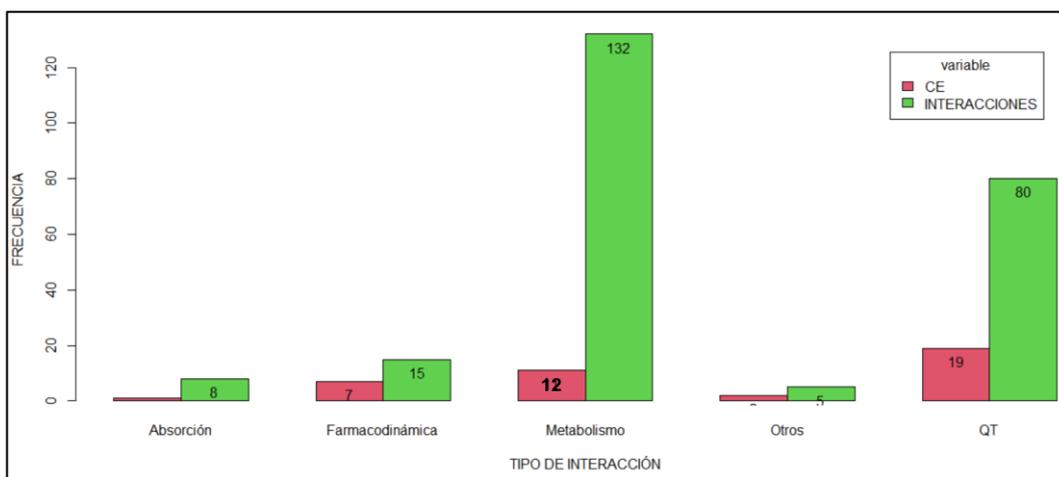


Figura 1: Tipo de problemas relacionados con la medicación

Los grupos de fármacos mayoritariamente implicados fueron: 9 (22,5% IC 9,6%-35,4%) antieméticos (A04A); 5 (12,5% IC 2,3%-22,7%) extractos de plantas; 5 (12,5% IC 2,3%-22,7%) antiácidos y antiulcerosos (A02B); 4 (10,0% IC 0,7%-19,3%) antidepresivos (N06A); 4 (10,0% IC 0,7%-19,3%) opioides (N02A).

De los 40 CE relacionados con la medicación detectados, en 36 (90% IC 80,7%-99,3%) la recomendación emitida por el farmacéutico fue suspender la MC problemática o cambiarla por otra alternativa permitida por el protocolo del EC. En 2 (5,0% IC 0,0%-11,8%) casos tuvo que retrasarse el inicio del tratamiento de EC para cumplir con los períodos de lavado establecidos en el protocolo del EC, en 1 (2,5% IC 0,0%-7,3%) caso monitorizar el tratamiento del EC y en otro caso (2,5% IC 0,0%-7,3%) pedir autorización al promotor para poder mantener la MC problemática durante el tratamiento de EC.

EC oncohematológicos fase I: interacciones y CE relacionados con medicación

Se aceptaron 33 (100%) de las intervenciones farmacéuticas; en 7 no aplicó su aceptación por ser pacientes SF (Un caso fue SF por medicación) o que ya no tomaban la MC.

Interacciones

De las 240 interacciones detectadas entre la MC y la medicación de EC (figura I): 132 (55,0% IC 48,7%-61,3%) fueron interacciones farmacocinéticas por metabolismo (CYP3A4, CYP2C9, etc) /excreción; 8 (3,3%) farmacocinéticas por absorción; 80 (33,3% IC 27,4%-39,3%) por riesgo de alargamiento del intervalo QT; 15 (6,3% IC 3,2%-9,3%) farmacodinámicas; 5 (2,1% 0,3%-3,9%) otros. En la figura II se recogen los diferentes tipos de interacciones farmacocinéticas por metabolismo:

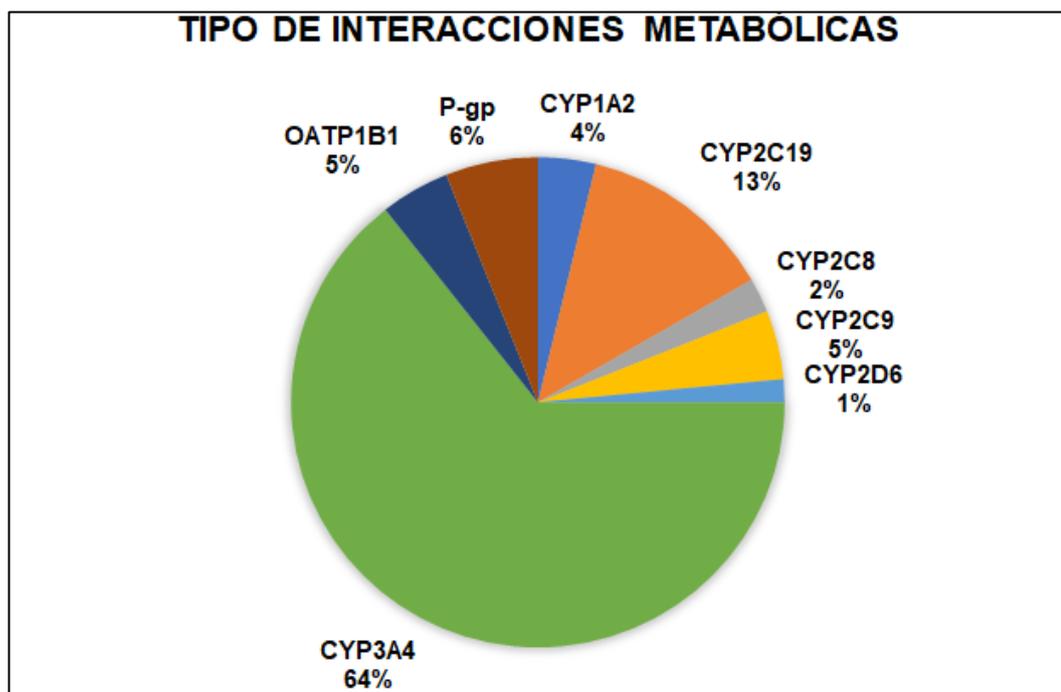


Figura 2: Tipo de interacciones metabólicas

Los principales grupos fármacos implicados fueron: 63 (26,3% IC 20,7%-31,8%) antiácidos y antiulcerosos (A02A y A02B); 24 (10,0% IC 6,2%-13,8%) antidepresivos (N06A); 22 (9,2% IC 5,5%-12,8%) opioides (N02A y N02B); 19 (7,9% IC 4,5%-11,3%) hipolipemiantes (C10A).

Las intervenciones farmacéuticas realizadas ante la detección de interacciones fueron las siguientes: en 155 (64,6% IC 58,5%-70,6%) casos

EC oncohematológicos fase I: interacciones y CE relacionados con medicación

se recomendó monitorizar la interacción (en caso de alargamiento del QT mediante realización de electrocardiograma; en caso de interacción farmacocinética monitorizar eficacia y/o toxicidades por posibilidad de alteración de las concentraciones plasmáticas de los fármacos...); en 46 (19,2% IC 14,2%-24,1%) cambiar la MC; en 24 (10,0 % IC 6,2%-13,8%) suspender la MC; en 12 (5,0% IC 2,2%-7,8%) se pidió autorización al promotor; en 2 (0,8% IC 0,0%-2,0%) se recomendó reducir dosis; y en 1 (0,4% IC 0,0%-1,2%) retrasar el inicio.

Se aceptaron 175 (96,2% IC 93,4%-98,9%) intervenciones farmacéuticas de un total de 182, mientras que en 58 no aplicó su aceptación por ser pacientes SF o que ya no tomaban la MC al inicio del EC. Del total de intervenciones farmacéuticas aceptadas, 25 (14,3% IC 9,1%-19,5%) fueron de forma parcial.

Del total de intervenciones farmacéuticas realizadas (CE e interacciones) se aceptaron 208 (96,7% IC 94,4%-99,1%), 30 de las mismas parcialmente; de un total de 215 (65 no aplicó ver el grado de aceptación).

9. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que más de una cuarta parte de los pacientes candidatos a EC oncohematológicos fase I presentan CE relacionados con medicación o interacciones relevantes entre la MC y la medicación de EC. Este elevado número de problemas relacionados con la medicación puede estar potenciado por dos motivos. Por una parte, por el número de MC prescritos a los pacientes candidatos (mediana de 5 RI 3-8 principios activos/paciente). En el caso de los pacientes oncohematológicos es habitual la toma de un elevado número de fármacos para paliar las comorbilidades derivadas de la patología de base y los efectos adversos de tratamientos previos(11), lo que los hace más susceptibles de presentar problemas relacionados con medicación(12) que pacientes candidatos a otro tipo de EC no oncohematológicos donde la mediana de medicamentos por paciente es menor(6). Por otra parte, por las restricciones con respecto a la medicación en el ámbito de los EC, que

EC oncohematológicos fase I: interacciones y CE relacionados con medicación

suelen ser todavía mayores en el caso de los EC fase I (13), donde los objetivos de este tipo de estudios son definir la toxicidad limitante de dosis y datos de farmacocinética y seguridad. Dado que en muchas ocasiones se desconoce el perfil de interacciones de la molécula de estudio, muchos principios activos están prohibidos en los EC de fase temprana para garantizar seguridad (ya que la interacción con la molécula de estudio podría modificar sus concentraciones plasmáticas), reducir la variabilidad de las respuestas y evitar sesgos en la dosis máxima tolerada(14,15).

Este trabajo se trata del estudio más amplio hasta la fecha en el que se evalúan las potenciales interacciones y CE relacionados con medicación en EC Fase I. En el estudio publicado por Borad MJ et al. el 25% de los pacientes suspendieron alguna MC durante el proceso de screening por estar prohibidas por protocolo o por interacciones metabólicas con la molécula de estudio(6). En un estudio posterior donde se observó que un 3,2% de pacientes no entraron en el EC debido a la medicación, se centraron en interacciones a nivel del citocromo P-450(10), quedando sin evaluar interacciones a nivel de absorción o farmacodinámicas que también podrían influir de forma clínicamente relevante.

Además, en este estudio se observaron diferencias estadísticamente significativas en los problemas relacionados con medicación detectados en los pacientes candidatos a EC con medicación oral respecto a los candidatos a EC con medicación parenteral, siendo significativamente mayores en el primer grupo. En un estudio publicado en 2021 sobre interacciones farmacológicas en pacientes candidatos a EC con quimioterapia oral, se observó que 12,0% de pacientes presentaron CE relacionados con la medicación(9), dato similar al obtenido en este trabajo en ese subgrupo de pacientes (11,7% IC 8,2-16,5%). Las tratamientos antineoplásicos orales, cuyo desarrollo se ha incrementado considerablemente en los últimos años, pueden conllevar a un incremento de interacciones farmacológicas al añadir la posibilidad de interacciones a nivel de la absorción(16) y al ser metabolizadas la mayoría de las mismas mediante el citocromo P-450(10,17).

EC oncohematológicos fase I: interacciones y CE relacionados con medicación

Destaca también el análisis realizado sobre el tipo de fármacos implicados en las intervenciones. Más de la mitad de las mismas se debieron a 4 grupos de fármacos: antiácidos y antiulcerosos, antidepresivos, opioides e hipolipemiantes; todos ellos de uso habitual en este tipo de pacientes; siendo también de especial interés los antieméticos, grupo de fármacos que con mayor frecuencia han supuesto un CE del EC. Estos datos van en línea con estudios previos realizados en candidatos a EC fase I donde los inhibidores de la bomba de protones y antidepresivos constituyen también grupos responsables de un gran número de problemas relacionados con medicación (sin embargo en estos dos estudios el porcentaje de interacciones relacionadas con opiáceos es bastante menor que la observada en nuestra muestra)(6,10).

Por otro lado, en muchos protocolos se especifica un periodo de lavado de la medicación prohibida, que habitualmente es de 14 días o 5 semividas, mientras que en muchos centros la revisión de la MC de los pacientes candidatos se realiza el día del inicio del EC, lo que puede suponer la detección tardía de medicación prohibida sin tener tiempo a realizar los cambios oportunos y acabar conllevando a una desviación o exclusión del mismo. En un estudio publicado por DL Hertz et al. cuyo objetivo fue conocer la frecuencia y el proceso de detección de interacciones durante el screening en EC se observó que en la mayoría de casos solo se realizaba la revisión de la medicación durante este periodo si estaba incluido dentro de los CE un apartado relativo a la medicación y además la revisión de interacciones se realizaba principalmente por coordinadores y el equipo de enfermería(18).

Este estudio muestra como la revisión por parte del farmacéutico antes del inicio del estudio permite evitar fallos de screening, detectar medicación prohibida o interacciones relevantes y emitir una recomendación, incrementando la eficacia y seguridad de los tratamientos, así como la calidad en la inclusión de los pacientes en los EC.

En cuanto a las fortalezas del estudio, cabe destacar el elevado tamaño muestral lo que permite que sea representativo de una población general

de cáncer metastásico, y la gran cantidad de EC Fase I diferentes que incluye lo que permite confirmar que las restricciones de medicación en este tipo de estudios son habituales.

La principal limitación del estudio planteado es el diseño. Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, por lo que habrá un sesgo de selección de pacientes. El hecho de no tener un grupo control en los que no se realice atención farmacéutica hace que no se pueda realizar un estudio analítico en el que se estudie una relación causa-efecto. Por otra parte, la MC seleccionada es la que queda registrada en la historia clínica el día del screening, que puede presentar discrepancias con la prescita en la receta y con lo reportado por el paciente el día del inicio. Además, las interacciones relativas a productos de herboristería y plantas medicinales podrían estar subestimadas, al depender de lo que refiere el paciente en la entrevista clínica con el médico, y no constar en otro registro de dispensación como el resto de MC (sesgo de información).

Por último, el hecho de que solo se realice la revisión sistemática únicamente previo inicio y no durante todo el EC (durante el tratamiento de EC la revisión de interacciones se realiza a demanda por solicitud del equipo médico o el propio) supone un reto de cara al futuro para incrementar la seguridad y posibles desviaciones de protocolo. Otra tarea pendiente sería el extender esta revisión durante el periodo de screening a candidatos a EC de fases posteriores focalizando la atención a aquellos candidatos a EC con moléculas orales dado el mayor riesgo de interacciones que parece que presentan.

Harían falta más estudios prospectivos para poder afirmar que la revisión farmacéutica reduce las exclusiones y las desviaciones del EC debido a la MC.

10. CONCLUSIONES

Muchos pacientes candidatos a EC Fase I presentan CE relacionados con medicación o interacciones relevantes. La revisión por parte del equipo de farmacia antes del inicio del estudio permite la detección de posibles

EC oncohematológicos fase I: interacciones y CE relacionados con medicación

problemas relacionados con medicación y la emisión de una recomendación basada en la evidencia con tiempo suficiente para cumplir tiempos de lavado establecidos, pudiendo evitar fallos de screening, medicación prohibida o interacciones relevantes incrementando la eficacia y seguridad de los tratamientos, así como la calidad de los EC.

11. BIBLIOGRAFÍA REFERENCIADA

1. Stoll P, Kopittke L. Potential drug–drug interactions in hospitalized patients undergoing systemic chemotherapy: a prospective cohort study. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(3):475–84.
2. Hong S, Lee JH, Chun EK, Kim K-I, Kim JW, Kim SH, et al. Polypharmacy, Inappropriate Medication Use, and Drug Interactions in Older Korean Patients with Cancer Receiving First-Line Palliative Chemotherapy. *Oncologist*. 2020;25(3):e502–11.
3. Díaz-Carrasco MS, Almanchel-Rivadeneira M, Tomás-Luiz A, Pelegrín-Montesinos S, Ramírez-Roig C, Fernández-Ávila JJ. Observational study of drug-drug interactions in oncological inpatients. *Farm Hosp*. 2018;42(1):10–5.
4. Escudero-Vilaplana V, Collado-Borrell R, Hoyo-Muñoz A, Gimenez-Manzorro A, Calles A, Osorio S, et al. Potential drug interactions between targeted oral antineoplastic agents and concomitant medication in clinical practice. *Expert Opin Drug Saf*. 2020 Aug 2;19(8):1041–8.
5. Marcatth LA, Coe TD, Hoylman EK, Redman BG, Hertz DL. Prevalence of drug-drug interactions in oncology patients enrolled on National Clinical Trials Network oncology clinical trials. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1155.
6. Borad MJ, Curtis KK, Babiker HM, Benjamin M, Tibes R, Ramanathan RK, et al. The impact of concomitant medication use on patient eligibility for phase i cancer clinical trials. *J Cancer*. 2012;3(1):345–53.
7. McGahey KE, Weiss GJ. Reviewing concomitant medications for EC oncohematológicos fase I: interacciones y CE relacionados con medicación

- participants in oncology clinical trials. *Am J Heal Pharm.* 2017;74(8):580–6.
8. Van Spall HGC, Toren A, Kiss A, Fowler RA. Eligibility Criteria of Randomized Controlled Trials Published in High-Impact General Medical Journals A Systematic Sampling Review. *JAMA.* 2007;297(11):1233-1240.
 9. Marcath LA, Finley CM, Wong SF, Hertz DL. Drug-drug interactions in subjects enrolled in SWOG trials of oral chemotherapy. *BMC Cancer.* 2021;21(1):324.
 10. Wisinski KB, Cantu CA, Eickhoff J, Osterby K, Tevaarwerk AJ, Heideman J, et al. Potential cytochrome P-450 drug-drug interactions in adults with metastatic solid tumors and effect on eligibility for Phase I clinical trials. *Am J Heal Pharm.* 2015;72(11):958–65.
 11. Ramsdale E, Mohamed M, Yu V, Otto E, Juba K, Awad H, et al. Polypharmacy, Potentially Inappropriate Medications, and Drug-Drug Interactions in Vulnerable Older Adults With Advanced Cancer Initiating Cancer Treatment. *Oncologist.* 2022;27(7):E580–8.
 12. Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(8):592–600.
 13. McGahey KE, Weiss GJ. Reviewing concomitant medications for participants in oncology clinical trials. *Am J Heal Pharm.* 2017 ;74(8):580–6.
 14. Donald Harvey R, Mileham KF, Bhatnagar V, Brewer JR, Rahman A, Moravek C, et al. Modernizing clinical trial eligibility criteria: recommendations of the ASCO-friends of cancer research washout period and concomitant medication work group. Vol. 27, *Clinical Cancer Research.* American Association for Cancer Research Inc. 2021;27(9):2400-2407.
 15. Venkatakrisnan K, Pickard MD, Von Moltke LL. A quantitative framework and strategies for management and evaluation of

EC oncohematológicos fase I: interacciones y CE relacionados con medicación

- metabolic drug-drug interactions in oncology drug development: New molecular entities as object drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(11):703–27.
16. Sharma M, Vadhariya A, Chikermane S, Gopinathan S, Chavez-MacGregor M, Giordano SH, et al. Clinical Outcomes Associated with Drug–Drug Interactions of Oral Chemotherapeutic Agents: A Comprehensive Evidence-Based Literature Review. *Drugs and Aging* . 2019;36(4):341–54.
 17. Molenaar-Kuijsten L, Van Balen DEM, Beijnen JH, Steeghs N, Huitema ADR. A Review of CYP3A Drug-Drug Interaction Studies: Practical Guidelines for Patients Using Targeted Oral Anticancer Drugs. *Front Pharmacol.* 2021;12(August).
 18. Hertz, Daniel L, Siden R, Modlin J, Lee Gabel L FWS. Drug Interaction Screening in SWOG Clinical Trials Daniel. *Am J Heal Syst Pharm.* 2018;75(10):607–12.