

# Introduzione di un sistema automatico robotizzato per le preparazioni farmaceutiche in Piemonte: una valutazione breve di HTA

Stefania Bellelli, *Nucleo Tecnico HTA, IRES Piemonte*

Chiara Rivoiro, *Nucleo Tecnico HTA, IRES Piemonte*

Valeria Romano, *Nucleo Tecnico HTA, IRES Piemonte*

Bibiana Scelfo, *Nucleo Tecnico HTA, IRES Piemonte*

Questo lavoro ha ricevuto il terzo premio come miglior presentazione di comunicazioni libere al XII Congresso nazionale della Società Italiana di Health Technology Assessment – SIHTA, Milano 10/11 ottobre 2019.

## Introduzione

Il percorso per l'introduzione delle tecnologie biomediche in Piemonte prevede che ogni Azienda Sanitaria Regionale (A.S.R.) predisponga le richieste di nuove apparecchiature nel cosiddetto Piano Locale delle Tecnologie Biomediche (P.L.T.B.) a valenza triennale e con possibilità di revisione semestrale [1, 2].

Nel PLTB sono inserite le richieste di tecnologie biomediche che ricadono in uno dei seguenti casi:

- innovative, ovvero non ancora presenti presso l'Azienda richiedente;
- il cui il valore complessivo previsto per la singola richiesta (IVA compresa) è uguale o superiore ai 250 mila euro;
- grandi attrezzature (così come definite dalla D.G.R. n. 13-9470 del 25 agosto 2008).

Le richieste riguardano le tecnologie biomediche da intro-

durire attraverso ogni forma di acquisizione (acquisto in proprietà, noleggio, service, ...) e con ogni tipologia di finanziamento (richiesta di finanziamento regionale, fondi propri, donazioni).

Il fabbisogno di tecnologie biomediche espresso dalle AA.SS.RR. deve essere approvato dalla **Cabina di Regia** di Health Technology Assessment (HTA) regionale, composta dal Direttore dell'Assessorato alla Sanità, dai Responsabili dei Settori pertinenti e competenti, che svolge le funzioni di:

- programmazione del fabbisogno di tecnologie biomediche;
- valutazione e definizione del fabbisogno regionale di tecnologie sanitarie e dell'innovazione.

La Cabina di Regia HTA regionale si avvale del supporto del **Nucleo Tecnico HTA** dell'IRES Piemonte che si occupa della redazione delle valutazioni delle richieste di tecnologie biomediche presentate dalle AA.SS.RR. e collabora con la **Rete regionale di HTA**, formata dai professionisti presenti nelle AA.SS.RR. con competenze nella valutazione e gestione delle tecnologie biomediche.

Nel corso del 2018 e del 2019, i referenti di quattro Aziende – l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza, l'Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di

Torino, l'Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle di Cuneo e l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità di Novara – hanno richiesto alla Cabina di Regia HTA l'introduzione di un sistema automatico robotizzato per le preparazioni farmaceutiche nelle rispettive Farmacie Ospedaliere. In Piemonte non sono presenti robot farmaceutici nel sistema sanitario pubblico e c'è un solo sistema robotizzato in uso nell'IRCCS Fondazione Piemontese per la Ricerca sul Cancro Onlus di Candiolo (Torino).

Al fine di supportare la decisione della Cabina di Regia HTA sulla nuova introduzione del robot farmaceutico in Piemonte, il Nucleo Tecnico HTA dell'IRES Piemonte ha effettuato una valutazione breve sulla produzione dei farmaci citotossici confrontando il metodo robotizzato con quello tradizionale manuale.

### La preparazione dei farmaci antitumorali: procedure, rischi e normativa

L'allestimento delle chemioterapie per il trattamento delle patologie onco-ematologiche è ormai una attività diffusa nelle farmacie ospedaliere ed è regolamentata sia a livello nazionale che internazionale.

I farmaci chemioterapici antitumorali, che intervengono sul ciclo delle cellule per impedire la proliferazione di cellule cancerose, non agiscono selettivamente sulle cellule tumorali ma su tutte le cellule in divisione. Alcuni di questi possono esplicare un certo grado di cancerogenicità, mutagenicità e/o teratogenicità. Inoltre questi farmaci possono indurre effetti collaterali tossici, irritanti, allergizzanti.

Da qui nasce la necessità, per chi manipola tali molecole, di conoscerne tutti i rischi correlati, la normativa di riferimento e di ricevere l'idonea formazione teorico-pratica.

Per tutelare la salute dei lavoratori esposti, la conferenza Stato-Regioni con le province autonome di Trento e Bolzano ha definito, in un documento [3], gli indirizzi relativi alla valutazione dell'esposizione, alla sorveglianza sanitaria, alle misure di prevenzione, alle modalità operative, ai carichi lavorativi e alla suscettibilità individuale utili alla prevenzione del rischio di esposizione.

Secondo la Raccomandazione Ministeriale n°14 [4] i farmaci antitumorali devono essere allestiti da personale dedicato e formato (infermieri e/o tecnici di laboratorio), sotto la responsabilità del **farmacista**. Deve inoltre essere previsto un **addestramento teorico-pratico** (tecnica asettica, manipolazione in sicurezza, presenza di protocolli operativi specifici), che favorisca l'acquisizione di competenze specifiche che possano essere garantite anche in situazioni di urgenza.

È preferibile inoltre che l'allestimento sia eseguito da **due**

**operatori** (un preparatore e un supporto), per garantire la sterilità dell'intero processo e ridurre la possibilità di errore, a meno che non siano disponibili tecnologie che garantiscano qualità e sicurezza delle cure.

La prevenzione individuale e collettiva si realizza principalmente tramite la **centralizzazione** organizzativa e strutturale delle attività che prevedono l'uso di farmaci antitumorali.

Tutte le preparazioni centralizzate in farmacia ospedaliera devono essere effettuate in un ambiente dedicato denominato **UFA** (Unità Farmaci Antitumorali). Si tratta di una camera bianca ad atmosfera controllata, ossia un ambiente totalmente sterile e protetto in grado di garantire nel contempo una maggior sicurezza per i pazienti e per gli operatori.

La fase più critica nella manipolazione degli antitumorali è quella della preparazione, ovvero della **ricostituzione e diluizione** di questi farmaci. In questa fase, infatti, si registra il massimo livello di esposizione per l'operatore. La **riduzione del rischio di esposizione** deve essere garantita tramite un'idonea dotazione strutturale (locali ed apparecchiature) e attraverso l'adozione di procedure scritte, il cui rispetto deve essere costantemente verificato.

Inoltre, le terapie oncologiche sono **personalizzate** sulla base di molteplici parametri di tipo:

- clinico (stato clinico del paziente, stadiazione del tumore);
- fisico (peso, superficie corporea ecc.).

Per questa ragione ogni terapia richiede la definizione di una **prescrizione specifica per il paziente** e la realizzazione di una serie di operazioni, tra cui il **calcolo del dosaggio** e la **verifica di compatibilità**. Tali operazioni potrebbero comportare errori o imprecisioni, che si possono evitare con la definizione di procedure standard e l'attribuzione di ruoli e responsabilità chiari, come è possibile solamente in una struttura centralizzata (UFA).

Da circa 10 anni sono presenti sul mercato **sistemi robotizzati per l'allestimento di farmaci antitumorali** che consentono di ridurre significativamente i rischi da esposizione per gli operatori, la contaminazione dei preparati e l'errore sul dosaggio.

I sistemi automatizzati per la preparazione dei farmaci antitumorali possono replicare quello che l'operatore esegue manualmente sotto cappa sterile a flusso laminare, all'interno di un sistema chiuso e microbiologicamente controllato. Il sistema è in grado di pesare principi attivi e soluzioni, ricostituire i farmaci in polvere, dosare i componenti operando con un braccio meccanico, allestire siringhe, sacche, dispositivi di infusione, scaricare in sicurezza i materiali usati.

### La valutazione breve HTA: metodologia

La valutazione breve HTA è stata condotta dal Nucleo Tecnico HTA dell'IRES Piemonte per confrontare il metodo robotizzato con quello tradizionale manuale per la produzione dei farmaci citotossici per rispondere alle seguenti domande: quali sono i profili di **sicurezza** e di **efficacia** del robot? Qual è l'**impatto organizzativo** del robot? Quali sono i **costi** del robot? Esistono **indicazioni nelle linee di programmazione** aziendali/regionali?

La revisione narrativa della letteratura scientifica internazionale è stata effettuata per indagare l'efficacia, la sicurezza, l'impatto organizzativo e gli aspetti economici del robot per la preparazione dei farmaci antitumorali. La ricerca della letteratura scientifica è stata effettuata in MEDLINE PubMed ed Embase ad ottobre 2017, utilizzando le seguenti combinazioni di parole-chiave: [“compounding robot” OR “chemotherapy-compounding robot” OR “automated method for compounding drug” OR “Robotic system for i.v. anti-neoplastic drug preparation” OR “Robotized compounding of oncology drugs” OR “robotic antineoplastic preparation” OR “Apotecachemo”) AND (MESH descriptor: Safety OR Safety OR Effectiveness OR MESH descriptor: Comparative Effectiveness Research OR “Adverse events” OR “side effects” OR “contamination” OR “error”].

La valutazione economica è stata svolta per confrontare il sistema tradizionale con il sistema parzialmente robotizzato di allestimento dei farmaci citotossici, calcolando il costo medio unitario delle preparazioni, nel contesto delle quattro Aziende. Si è innanzitutto provveduto ad identificare e misurare la quantità di risorse utilizzate e poi si è fatta la stima dei costi unitari attraverso un questionario predisposto per l'indagine. Per ogni scenario di preparazione degli antitumorali, con procedura tradizionale e con robot, sono state identificate le seguenti voci di costo: personale, materiali di consumo, acquisizione e gestione degli impianti, acquisizione e manutenzione del robot.

Per verificare l'esistenza di indicazioni nelle linee di programmazione aziendali/regionali relative alla tecnologia richiesta è stata effettuata una ricerca della normativa vigente.

### La valutazione breve HTA: risultati

La **ricerca della letteratura scientifica** effettuata sul database PubMed ha consentito di reperire in totale 51 articoli. Sulla base della valutazione di titoli e abstract ne sono stati selezionati 10. Un'ulteriore ricerca, utilizzando la stessa stringa, è stata poi effettuata sul database EMBASE, il quale ha restituito altri 4 titoli. La raccolta di pubblicazioni della Società Italiana di Health Technology Assessment (SIHTA) ha dato modo di reperire un ulteriore titolo, dal quale si è

pervenuti al risultato finale delle pubblicazioni utilizzate per il presente lavoro.

La revisione della letteratura scientifica internazionale ha evidenziato che, pur trattandosi di una tecnologia presente sul mercato da ormai una decina di anni, vi sono poche evidenze di qualità sull'efficacia e costo-efficacia del robot farmaceutico. La qualità degli studi pubblicati è mediocre per differenti motivi: il disegno dello studio non consente di estrapolare dati di confronto rigorosi tra preparazione manuale e preparazione robotizzata (non risultano esserci studi multicentrici, randomizzati, controllati e in cieco); molti esiti misurati sono operatore-dipendente; vengono riportate misurazioni molto legate al contesto locale in cui il robot viene inserito (e quindi poco trasferibili ad altri contesti). Senza entrare nel dettaglio delle singole pubblicazioni, gli studi analizzati attestano che il robot assicurerebbe:

- una maggiore sicurezza degli operatori [5-9] (riduzione del rischio di esposizione a sostanze cancerogene, maggior garanzia di sterilità e minor contaminazione da altri farmaci, diminuzione degli sforzi manuali degli operatori e riduzione del *burn out* da lavoro ripetitivo);
- una maggiore accuratezza delle dosi con conseguente maggior sicurezza nella somministrazione delle dosi terapeutiche ai pazienti [6, 7, 9, 10, 11] (minor errore nella quantificazione del principio attivo);
- una miglior tracciabilità delle fasi di preparazione e di ogni singola preparazione [9], un rischio significativamente ridotto di contaminazione dell'ambiente, degli operatori e dei pazienti con la preparazione robotizzata [5, 8, 9, 11];
- l'efficientamento del sistema produttivo: una volta a regime, la produzione automatizzata dovrebbe consentire una riduzione del numero di operatori e la gestione dei rifiuti in condizioni di aumentata sicurezza.

Tuttavia l'impatto del robot sul workflow per la produzione dei farmaci citotossici è dibattuto in letteratura: i dati oggi a disposizione non supportano in maniera coerente che il robot riduca i tempi di produzione rispetto alla preparazione manuale e il numero di operatori in servizio.

Rispetto all'impatto organizzativo, la letteratura reperita è univoca nel sottolineare che nella fase iniziale di introduzione del robot, il flusso di lavoro è frequentemente rallentato per cause meccaniche, per errori o impostazioni errate del software (nel dosaggio dei prodotti, nella chiusura delle confezioni, nel riconoscimento dei preparati, nell'interoperabilità con i sistemi informativi).

Una volta settata correttamente la tecnologia, la procedura robotizzata richiede la presenza continua e costante di

operatori appositamente formati per intervenire in maniera tempestiva in caso di errore, blocchi meccanici, guasti al sistema elettronico. È inoltre richiesta una formazione specifica di tutti gli operatori coinvolti nel processo di produzione e distribuzione dei farmaci per la gestione corretta del robot.

A fronte delle tempistiche richieste dal robot per le preparazioni chemioterapiche, occorre sottolineare che, sulla base dei dati empirici e di letteratura ad oggi disponibili, si ipotizza di poter convertire in allestimento robotizzato circa il 60-70% del totale delle preparazioni manuali.

Un recente report pubblicato dall'ECRI Institute [12] riporta che i tempi di produzione delle singole dosi con robot farmaceutico sono mediamente più lunghi e che il flusso di attività richiede interventi di ripristino e manutenzione che ne impattano ulteriormente i tempi di produzione. I costi delle singole dosi sono mediamente maggiori rispetto alla preparazione manuale.

Dal punto di vista economico, poche evidenze disponibili in letteratura confermano come l'adozione del sistema robotizzato potrebbe portare ad una riduzione dei costi. Un'analisi economica ha identificato un volume di 34.000 preparazioni annue al di sopra del quale la produzione dei farmaci citotossici con robot risulta vantaggiosa dal punto di vista economico rispetto alla metodica tradizionale [7]. Questo risultato è in linea con le stime effettuate nella valutazione ex-ante nelle quattro Aziende, dove a volumi di attività maggiori corrispondono minori costi o risparmi. Le stime dei costi nei contesti delle Aziende richiedenti mostrano risultati diversi a seconda del numero di preparazioni e della percentuale di preparazioni che si prevede di allestire con il robot. Nel caso di 60.000 preparazioni, di cui il 30% allestite con il robot, si osserva una riduzione dei costi; il risparmio aumenta con l'incremento del numero di preparazioni: fino a -12% per 75.000 preparazioni. Nei casi con preparazioni <25.000, si osservano risultati diversi (aumento o diminuzione dei costi) a seconda della percentuale di preparazioni che si prevede di allestire con il robot e delle risorse impiegate nei contesti specifici, relative soprattutto al personale. Tutte le assunzioni e le stime relative allo scenario con robot sono state effettuate in modo conservativo e prudentiale.

La ricerca della normativa regionale ha permesso di verificare l'esistenza di indicazioni nelle linee di programmazione aziendali e regionali a supporto della scelta di introdurre il robot farmaceutico nelle quattro aziende richiedenti. In particolare:

- il Piano Socio Sanitario Regionale 2012-2015 [14] prevede la centralizzazione delle preparazioni dei farmaci

oncologici sotto il coordinamento dei Servizi Farmaceutici per la riduzione del rischio di errore

- la D.G.R. n. 1-600 del 19/11/2014 [15] definisce l'adeguamento della rete ospedaliera e le linee di indirizzo per lo sviluppo della rete territoriale
- la D.G.R. n. 51-2485 del 23/11/2015 [16] prevede l'individuazione dei centri Hub e l'avvio della ridefinizione delle attribuzioni dei centri autorizzati alla prescrizione dei farmaci oncologici nell'ambito della Rete Oncologica.

## Conclusioni

La letteratura internazionale risulta ad oggi ancora poco significativa, sia dal punto di vista quantitativo, che qualitativo. I dati raccolti sembrano dimostrare come l'accuratezza delle preparazioni tramite l'utilizzo dei robot sia maggiore rispetto alle preparazioni manuali, in termini di tracciabilità delle singole dosi e di profilo di sicurezza, a vantaggio sia degli operatori che dei pazienti.

È altresì doveroso sottolineare che le attuali procedure manuali vengono svolte nel rispetto della normativa vigente [3, 4, 13] che garantisce la qualità e la sicurezza del preparato sia per i pazienti che per gli operatori, definendo i criteri di adeguatezza delle risorse strutturali, strumentali, umane, organizzative e gestionali del laboratorio di preparazione dei farmaci citostatici.

La letteratura esaminata riporta risultati contrastanti per ciò che riguarda il miglioramento del flusso di lavoro con la procedura robotizzata: i tempi di preparazione delle singole dosi risultano generalmente maggiori, così come non sono evidenti risparmi relativi al personale impiegato.

Le raccomandazioni prodotte nel 2013 dall'American Society of Health System Pharmacists [5] e dirette a coloro che devono stabilire se introdurre un robot per le procedure di produzione di farmaci citostatici sostengono di rispondere ad una precisa lista di quesiti inerenti i seguenti ambiti:

- previsioni dell'impatto del robot sul flusso di lavoro;
- previsioni dell'impatto finanziario del robot (acquisizione, manutenzione e uso routinario);
- requisiti di gestione del progetto (contesto e futuri sviluppi);
- valutazione del fornitore e accordi sulla tipologia di servizi compresi nell'accordo;
- impatti organizzativi derivanti dai requisiti necessari per le nuove misure di controllo della qualità richiesta dal robot;
- possibilità reali di integrazione e interoperabilità con i sistemi informatici esistenti.

Dal punto di vista economico l'analisi, condotta sulle sin-

gole realtà, ha fatto emergere che l'adozione del sistema robotizzato di allestimento dei farmaci citotossici può determinare un minimo risparmio di costo rispetto alla preparazione manuale, laddove il volume di preparazioni annue sia molto elevato e il contesto organizzativo consenta ad un operatore, prima dedicato alla preparazione manuale, di potersi occupare di altre mansioni dopo l'introduzione del robot.

Al fine di poter supportare decisioni relative all'introduzione di sistemi robotizzati per la preparazione dei farmaci in contesti specifici sarebbero molto utili studi di confronto, con disegno rigoroso, tra le preparazioni completamente robotizzate e le preparazioni che avvengono sotto cappa, con l'ausilio di sistemi automatizzati.

La Cabina di Regia regionale HTA, avvalendosi della valutazione HTA, ha espresso parere positivo per l'introduzione del robot in Piemonte nelle quattro Aziende Ospedaliere richiedenti. La Cabina di Regia regionale HTA ha suggerito inoltre di monitorare la qualità, la sicurezza e gli impatti organizzativi ed economici della nuova tecnologia, per produrre e aumentare le evidenze relative al robot; a tal fine è stato da poco avviato un Tavolo di Lavoro con i referenti delle Aziende Ospedaliere in cui i robot saranno installati.

### Bibliografia

1. D.G.R. n. 82-5513 del 03/08/2017, "Governo delle tecnologie biomediche e dell'innovazione in Sanità. Modifica D.G.R. n. 18-7208 del 10.3.2014", 2017.
2. D.D. n. 526 del 08/08/2018, "Approvazione del nuovo regolamento per la redazione del Piano Regionale delle Tecnologie Biomediche (PRTB). Revoca DD n. 299 del 11/04/2014", 2018.
3. D.P.R. 5 agosto 1999, "Documento di linee guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antineoplastici in ambiente sanitario", 1999.
4. Ministero della Salute, "Raccomandazione n.14, Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici", 2012.
5. A.W. Yaniv *et al.*, "Robotic i.v. medication compounding: Recommendations from the international community of APOTECACHemo users". *Am J Health Syst Pharm*, vol. 74, no. 1, pp. e40-e46, 2017.
6. A.W. Yaniv and S.J. Knoer, "Implementation of an i.v.-compounding robot in a hospital-based cancer center pharmacy". *Am J Health Syst Pharm*, vol. 70, no. 22, pp. 2030-2037, 2013.
7. C. Masini, O. Nanni, S. Antaridi *et al.*, "Automated preparation of chemotherapy: quality improvement and economic sustainability". *Am J Health Syst Pharm*, vol. 71, no. 7, pp. 579-585, 2014.
8. R. Schieri, C. Masini, G. Groeneveld *et al.*, "Environmental contamination by cyclophosphamide preparation: Comparison of conventional manual production in biological safety cabinet and robot-assisted production by APOTECACHemo". *J Oncol Pharm Practice*, vol. 22, no. 1, pp. 37-45, 2016.
9. T. Iwamoto, T. Morikawa, M. Hioki *et al.*, "Performance evaluation of the compounding robot, APOTECACHemo, for injectable anticancer drugs in a Japanese hospital". *J Pharm Health Care Sci*, vol. 3, no. 12, 2017
10. A.C. Seger, W.W. Churchill, C.A. Keohane *et al.*, "Impact of robotic antineoplastic preparation on safety, workflow, and costs". *J Oncol Pract*, vol.8, no. 6, pp. 344-349, 2012.
11. E. Palma and C. Bufarini, "Robotized compounding of oncology drugs in a hospital pharmacy". *Int J Pharm Compd*, vol. 18, no.5, pp. 358-364, 2014.
12. ECRI Institute, "Automated Systems for Compounding Chemotherapy Drugs", 2019.
13. Farmacopea Ufficiale XI Edizione, "Norme di buona preparazione dei medicinali in farmacia", 2004.
14. D.C.R. n. 167-14087 del 03/04/2012, "Approvazione del Piano socio-sanitario regionale 2012-2015 ed individuazione della nuova azienda ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino e delle Federazioni sovra zonali", 2012.
15. D.G.R. n. 1-600 del 19/11/2014, "Adeguamento della rete ospedaliera agli standard della legge 135/2012 e del Patto per la Salute 2014/2016 e linee di indirizzo per lo sviluppo della rete territoriale", 2014.
16. D.G.R. n. 51-2485 del 23/11/2015, "Individuazione dei centri Hub e avvio della ridefinizione delle attribuzioni dei centri autorizzati alla prescrizione dei farmaci oncologici sottoposti a registro AIFA nell'ambito del Dipartimento di Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta", 2015.

### Ringraziamenti

Si ringraziano Francesco Cattel e Elena Buffa (SC Farmacia Ospedaliera, AOU Città della Salute e della Scienza), Claudia Fruttero (SC Farmacia Ospedaliera, AO S.Croce Carle Cuneo), Annalisa Gasco e Marco Bellerio (SC Farmacia Ospedaliera, AO Ordine Mauriziano), Eva Pagano (Epidemiologia Clinica e Valutativa, AOU Città della Salute e della Scienza, CPO Piemonte), Alessia Pisterna (SC Farmacia Ospedaliera, AOU Maggiore della Carità Novara) e Luciano Villarboito (SS Tecnologie Biomediche, AOU Maggiore della Carità Novara).