



KEYWORDS

Robot, cancer, chemotherapy, drugs, carcinogenicity, pharmacie.

La robotizzazione nell'allestimento delle chemioterapie

PREMESSA

La rivoluzione tecnologica sta offrendo il suo potenziale innovativo anche all'interno del campo medico, introducendo novità in grado di rivoluzionare un ambito dove l'affidabilità e la precisione sono elementi fondamentali.

A L'Aquila, per esempio, presso l'Ospedale regionale San Salvatore è stato installato nel 2013 un nuovo robot, "Apotecachemo" del gruppo Loccioni, che si sta occupando della preparazione e allestimento dei farmaci impiegati per le chemioterapie che si somministrano nei tre ospedali della ASL 1 Abruzzo di Avezzano, L'Aquila e Sulmona.

Questo particolare settore della farmacologia oncologica, la cui centralità per lo sviluppo di cure efficaci per contrastare il cancro è indiscussa, attraverso Apotecachemo può beneficiare del supporto di una macchina in grado di ottimizzare il lavoro svolto dal personale paramedico, nella preparazione di farmaci tanto importanti e, anche in ragione del notevole lavoro di ricerca e di sviluppo, molto onerosi per il Servizio Sanitario Nazionale del nostro paese.

Grazie infatti all'impiego del robot, all'interno della struttura sanitaria Aquilana sarà possibile sfruttare tutta la precisione della macchina per impiegare con precisione eleva-

ta queste risorse indispensabili per la cura dei pazienti oncologici. Il robot, inoltre, permette di evitare l'esposizione del personale sanitario ad agenti citotossici, permettendo così di prevenire rischi per la salute degli operatori coinvolti nella preparazione dei farmaci. D'altro canto, grazie alla tracciabilità dei prodotti impiegati per la preparazione dei farmaci, attraverso i diversi sensori e le interfacce di controllo predisposte nella macchina, è possibile evitare errori umani e, quindi, garantire una migliore sicurezza del paziente, che può contare sull'efficacia di un sistema per la verifica di tipo gravimetrico, andando ben oltre gli standard di precisione offerti da una preparazione manuale.



Dott. Cesi Domenico,

laureato in Farmacia presso l'Università degli Studi di Perugia, laureato in Scienze e Tecnologie Erboristiche presso l'Università degli Studi dell'Aquila, specializzato in Farmacologia Oncologica presso Università degli studi dell'Aquila, docente a contratto presso l'Università degli Studi dell'Aquila, dirigente farmacista presso UFA del P.O. dell'Aquila Asl 1 Abruzzo.
nico.cesi@yahoo.it

Dott. ssa Santilli Michela,

laureata in Farmacia presso l'Università degli Studi di Chieti, dirigente Farmacista presso UFA del P.O. dell'Aquila Asl 1 Abruzzo, specializzata in Farmacologia presso Università degli studi dell'Aquila.



COME FUNZIONAMENTO DEL SISTEMA ROBOTIZZATO

Il medico specialista dei reparti di Oncologia dell'Aquila, di Avezzano e di Sulmona facenti parte della stessa Azienda sociosanitaria territoriale invierà direttamente al software di gestione del sistema, APOTECA-manager, i dati di un paziente che nella giornata dovrà sottoporsi alla cura chemioterapica. A quel punto, in base a diversi parametri (urgenza, tipo di prodotto, protocollo di cura), il Farmacista ospedaliero validerà la richiesta visionando accuratamente il protocollo dell'oncologo e darà ordine alla macchina robotizzata di cominciare la produzione del medicamento.

Una volta pronto, il farmaco verrà inviato tramite personale dedicato, direttamente presso il reparto da dove è partita l'ordinazione e subito utilizzato per curare il paziente in attesa della terapia personalizzata. Questo nuovo reparto UFA (Unità Farmaci Antiblastici) grazie al robot, permetterà un notevole salto di qualità nella cura dei pazienti oncologici che, con questo sistema automatizzato, ha incrementato notevolmente l'efficienza e la sicurezza nella Asl di Avezzano L'Aquila Sulmona che ad oggi vanta oltre 41.000 preparazioni allestite nell'anno 2021 che, anche durante la pandemia, non si è mai fermato.

CARATTERISTICHE DELL'UFA E DELL'ALLESTIMENTO DEI CHEMIOTERAPICI

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 antiblastici, che intervengono sul ciclo delle cellule per impedire la proliferazione di cellule cancerose, non agiscono selettivamente sulle cellule tumora-



li, ma su tutte le cellule in divisione. Molti chemioterapici possono esplicare un certo grado di cancerogenicità, mutagenicità e 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 antiblastici devono essere allestiti da personale dedicato e formato (infermieri e tecnici di laboratorio), sotto la responsabilità del farmacista ospedaliero.

Deve inoltre essere previsto un addestramento teorico-pratico (tecnica aseptica, 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 antiblastici. Tutte le preparazioni centralizzate in farmacia ospedaliera devono essere effettuate in un ambiente dedicato denominato UFA (Unità Farmaci Antiblastici).

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 antiblastici 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 antiblastici, 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 antiblastici 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.

Le singole pubblicazioni e gli studi analizzati attestano che il sistema robotizzato 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 burnout 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.

Dal punto di vista economico, le evidenze disponibili in letteratura confermano come l'adozione del sistema robotizzato potrebbe portare ad una riduzione dei costi delle Aziende sanitarie che hanno investito in questa tecnologia.

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 nei tre Ospedali della ASL 1 Abruzzese, dove a volumi di attività maggiori corrispondono minori costi o risparmi. Le stime dei costi nei contesti della ASL 1 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 prepara-

zioni <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 [14].

CONCLUSIONI

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. Dal punto di vista economico l'analisi, condotta sulle singole 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.



ABSTRACT

The preparation of chemotherapies for the treatment of onco-haematological diseases is now a widespread activity in hospital pharmacies and is regulated both nationally and internationally. Antiblastic chemotherapy drugs, which act on the cell cycle to prevent the proliferation of cancer cells, do not selectively act on cancer cells but on all dividing cells. Many chemotherapeutic agents can exhibit some degree of carcinogenicity, mutagenicity and teratogenicity. Furthermore, these drugs can induce toxic, irritating, allergenic side effects. Hence the need, for those who manipulate these molecules, to know all the related risks, the relevant legislation and to receive the appropriate theoretical-practical training.

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, D. 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. Fonte Apotecachemo gruppo Loccioni Humancare (Ancona).

