

Confezionamento non ottimale dei farmaci oncologici: costi aggiuntivi

Peter Bach del Memorial Sloan-Kettering Center di New York sul *BMJ* del 1 marzo¹ lancia un attacco contro il prezzo irragionevole dei farmaci oncologici di nuova generazione e fa riferimento agli sprechi prodotti quando si tratta di utilizzarne una frazione per la preparazione della dose destinata al singolo paziente in base alla superficie corporea.

I farmaci chemioterapici per la somministrazione parenterale vengono immessi in commercio sotto forma di polveri liofilizzate da ricostituire e diluire opportunamente oppure di soluzioni concentrate da diluire. La personalizzazione dei trattamenti con antineoplastici può dare luogo a residui di farmaco che, se inutilizzati, rappresentano uno spreco economicamente rilevante. Durante l'allestimento per il singolo paziente, infatti, a seguito del prelievo dal confezionamento primario del medicinale, possono prodursi degli avanzi, definiti residui di produzione (RP) che, se non immediatamente utilizzati, o comunque adoperati nell'arco di tempo massimo disponibile sulla base dei criteri di stabilità, si trasformeranno in scarti di produzione (SP). Questo accade poiché la durata di conservazione degli RP, specie dopo ricostituzione da liofilizzato o diluizione, è soggetta a limiti di stabilità microbiologica e chimico-fisica, contenuti nel riassunto delle caratteristiche tecniche del prodotto o nei dati disponibili in letteratura. Il mancato utilizzo degli RP e la loro conseguente trasformazione in SP può costituire un aumento del costo della terapia.

In generale riuscire ad avere dati di stabilità da parte dell'industria farmaceutica è molto complicato. In ogni caso, come evidenzia l'editoriale di Bach, la stabilità dei farmaci a seguito di ricostituzione secondo la US Pharmacopeia² è limitata a sole 6h. Negli USA dove l'assistenza è basata sulle assicurazioni, il residuo, che comunque si paga, genera un

profitto sia a vantaggio della azienda farmaceutica che degli ospedali e dei clinici che acquistano direttamente i farmaci. Con un sistema chiamato "buy and bill" medici e ospedali acquistano i farmaci in singola dose e poi fatturano agli assicuratori e ai pazienti il costo totale. Il costo include un ricarico sul costo del singolo farmaco.

In Italia, con un sistema sanitario prevalentemente pubblico, le problematiche relative agli sprechi dei farmaci oncologici ad alto costo hanno una ricaduta diretta sui costi del Servizio Sanitario Nazionale in generale e dei singoli ospedali in particolare. Si è cercato in parte di affrontare il problema con la Raccomandazione Ministeriale n° 14 del 2012³, dove è prevista la centralizzazione delle preparazioni presso farmacie ospedaliere individuate, con una conseguente diminuzione degli scarti di produzione e la raccolta e analisi dei Controlli di Qualità per singola struttura in funzione degli specifici processi di allestimento attuati. Purtroppo, ancora oggi la diffusione delle Unità di Farmaci Antitumorali (UFA), che hanno un ruolo fondamentale nella razionalizzazione del sistema, garantendo organizzazione e risparmi, non sono ancora presenti in maniera uniforme sul territorio nazionale: come evidenziato nella VI edizione del Libro Bianco dell'Oncologia Italiana dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica⁴.

Un'altra modalità organizzativa con rilevanti possibili ricadute sulla razionalizzazione della spesa relativa ai farmaci oncologici ad alto costo attraverso una riduzione degli SP è quella del cosiddetto *drug day* che consente di concentrare nella stessa giornata i trattamenti relativi ad un determinato farmaco. Questa modalità organizzativa ha l'indubbio vantaggio di poter utilizzare i RP relativi ad un singolo paziente per l'allestimento della terapia di un altro paziente riducendo significativamente gli SP. Alcune esperienze italiane hanno confermato che questo modello organizzativo comporta rilevanti risparmi economici quando applicato ai farmaci oncologici ad alto costo^{5,6}. Inoltre, le positive ricadute economiche di un modello basato su *drug days* orientati a specifici farmaci trovano

riscontro nelle indicazioni anche da parte delle amministrazioni sanitarie (vedasi ad esempio il decreto 309 della Regione Veneto riguardo alla somministrazione di Nivolumab⁷). Questo modello della somministrazione dei farmaci ad alto costo richiede ovviamente una riorganizzazione gestionale nell'ambito delle UUOO coinvolte con una stretta concertazione e cooperazione tra Oncologia Medica e Farmacia Ospedaliera.

Il modello organizzativo dell'Oncologia Medica non deve privilegiare soltanto la concentrazione in un certo giorno dei pazienti affetti da una determinata patologia ma, se necessario, concentrare i pazienti che, indipendentemente dalla patologia vengono sottoposti a trattamento con lo stesso farmaco. Ad esempio il *drug day* potrebbe essere un'arma vincente per ridurre gli SP di un farmaco ad alto costo come Nivolumab che, in un futuro ormai prossimo, potrebbe avere indicazione per le neoplasie renali e per quelle vescicali, oltre per quelle già ottenute per il carcinoma polmonare squamoso e per il melanoma.

I dati di stabilità sia chimico-fisica che microbiologica dei prodotti allestiti permettono di allungare la validità d'uso dei farmaci. Facciamo alcuni esempi pratici relativi ad una UO Farmacia Ospedaliera con attività pari a circa 22.300 allestimenti/anno:

1. **bendamustina**: protocollo giorni 1,2 (dose prescritta 100mg/m² – dose media 145 mg, se la stabilità del farmaco diluito non fosse pari a 48h in frigo, per il primo e per il secondo giorno di trattamento, rimarrebbero inutilizzati 55 mg al giorno (= circa 643€/die). Allestendo l'intero ciclo di terapia (giorni 1 e 2) contemporaneamente (quindi 3 fiale da 100mg per una dose totale di 290 mg, si buttano "solo" 10 mg ovvero 110€);
2. **trastuzumab**: ha una validità, una volta ricostituito, di 48h in frigorifero. La dose media somministrata alle pazienti, calcolata per il 2015, è stata di 394 mg: considerando che la confezione commerciale contiene 150 mg, per ogni somministrazione rimarrebbero inutilizzati 56 mg, pari a 211€ (che moltiplicati per il numero di

somministrazioni (n=622) porterebbero ad uno spreco di 131.300€). Ottimizzando i residui e definendo il cosiddetto *drug day* con l'oncologia è stato possibile ridurre la quota dei residui a soli 3.000 mg (11.310€, ovvero il 9% rispetto ai 131.300€). Se in commercio fosse disponibile anche una formulazione da 20 mg (come riportato dall'articolo di Bach sul Kadcylo[®]), questa quota di scarto si potrebbe ridurre ulteriormente.

Detto ciò anche nelle nostre realtà avere a disposizione, come riportato dall'articolo di Bach, formulazioni diverse con contenuto di farmaco in dose ridotte, ad esempio Abraxane[®], Velcade[®], Yervoy[®] porterebbe a rilevanti risparmi.

In conclusione dell'articolo Peter Bach considera come generalmente le aziende non rendano noti i collegamenti tra decisioni di packaging e ricavi di vendita, ma che tuttavia sia inverosimile che le stesse aziende non siano consapevoli della relazione tra dimensione delle confezioni e dimensione degli sprechi – e dei ricavi aggiuntivi – in tal modo generati.

Tutte le strategie tese alla riduzione dei prezzi attuate dalle autorità regolatorie nei confronti dell'industria farmaceutica (ammesso che risultino vincenti) possono avere delle ricadute tangibili solo nel lungo periodo. Nel frattempo, l'adozione di strategie (come il *drug day*) che consentono una riduzione degli SP sono in grado di dare una ricaduta immediata consentendo un risparmio economico significativo.

**Annalisa Campomori,
Alessandra Pasqualini**
UO Farmacia ospedaliera
annalisa.campomori@apss.tn.it

Orazio Caffo
Oncologia Medica
Struttura Ospedaliera di Trento, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento.

POLITICHE DEL FARMACO Confezionamento non ottimale dei farmaci oncologici: costi aggiuntivi

BIBLIOGRAFIA

1. Bach PB, Conti RM, Muller RJ, Schnorr GC, Saltz LB. Overspending driven by oversized single dose vials of cancer drugs. *BMJ* 2016; 352: 1-7.
2. www.usp.org/ ultimo accesso 06/06/2016
3. Ministero della Salute. Dipartimento della Programmazione e dell'Ordinamento del Servizio Sanitario Nazionale, Direzione Generale della Programmazione Sanitaria – Ufficio III Ex Dgprogs. Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1861_allegato.pdf ultimo accesso 06/06/2016
4. VI edizione del Libro Bianco dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica. www.aiom.it/pazienti/centri-oncologici-italia/1,392,1 (ultimo accesso 06/05/2016).
5. Fasola G, Aprile G, Marini L, Follador A, Mansutti M, Miscoria M. Drug waste minimization as an effective strategy of cost-containment in Oncology. *BMC Health Serv Res* 2014, 14: 57.
6. Mordenti P, Vecchia S, Damonti E, et al. An Anticancer Drug Unit for the whole provincial oncologic network of Piacenza: improving safety and savings. *Med Oncol* 2015; 32: 457.
7. Decreto del direttore generale dell'area sanità e sociale n. 309 del 12 novembre 2015. Individuazione dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione del farmaco Nivolumab inserito nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento di seconda linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato ad istologia squamosa. <http://bur.regione.veneto.it/BurVServices/Pubblica/DettaggioDecreto.aspx?id=311650> (ultimo accesso 06/05/2016).

MAI PIÙ SENZA

Autoerotismo

Siamo particolarmente attenti alle ricorrenze. Per questo, accanto ai giorni celebrativi di ogni possibile male, non dobbiamo dimenticare il ruolo essenziale che ognuno dei dodici mesi dell'anno gioca per ricordarci i mille impegni che dovrebbero popolare la nostra giornata.

Maggio: è il mese dei fiori, d'accordo. Ma anche della malattia celiaca, della fibrosi cistica, dell'osteoporosi, dell'epatite, dei tumori della pelle, della sindrome di Ehlers-Danlos, della salute mentale, dei tumori cerebrali, dell'ictus.

Con qualche contraddizione: è il mese dell'hamburger ma pure della dieta mediterranea.

Questa cosa di associare il calendario a qualsiasi sfortuna ci possa capitare è la versione postmoderna del *memento mori*. Come frati trappisti, dovremmo mormorare a vicenda – incrociando un amico – “melanoma”, per sentirci restituire un sussurrato “astrocitoma anaplastico”. E via giaculando sulla strada della



awareness (che fa fino lasciare in inglese). Tutti modi, in fin dei conti, per coltivare la passione italiana di credere di poter affrontare i problemi a partire dagli effetti, e non dalle cause: il percorso assistenziale dell'ictus è una *caciara*? Guai a investire nella formazione e vai di “consapevolezza”.

Stessa cosa su un altro versante: è sempre più difficile incontrarsi, desiderarsi, amarsi? Tranquilli: maggio è il mese della masturbazione. Aspetta un attimo: e del sorriso.

Ldf – luca.defiore@pensiero.it